

Иммунные механизмы в патогенезе острого перитонита

Г.В. Булава

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,
129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

Автор, ответственный за переписку: Галина Владимировна Булава, д-р мед. наук, научный консультант
лаборатории клинической иммунологии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского,
gbulava@mail.ru

Аннотация

Острое воспаление брюшины – перитонит – часто развивается после ранения полых внутренних органов, некроза кишечника, несостоятельности анастомоза или опухолевых процессов. Последующее микробное загрязнение брюшной полости приводит к инфекции, в ответ на которую активируются иммунные механизмы. Патогенез воспалительных процессов в брюшной полости и их особенности во многом определены строением и функциональными возможностями брюшины, а также ее тесной связью с сальником. В разрешении перитонита важным моментом является сохранение баланса цитокинов, активности иммунных клеток и комплемента, функционирующих в иммунных лимфоидных скоплениях брюшины и сальника, и их содружественное действие в ходе воспаления. В обзоре представлены данные о строении и функции брюшины и сальника, роли нейтрофильного, макрофагального, лимфоцитарного звеньев иммунной системы, а также про- и противовоспалительных цитокинов и комплемента в развитии и прекращении острого воспаления в брюшной полости.

Ключевые слова: перитонит, брюшина, сальник, иммунные клетки, цитокины, комплемент

Конфликт интересов Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Для цитирования: Булава Г.В. Иммунные механизмы в патогенезе острого перитонита. *Трансплантология*. 2023;15(1):89–97.
<https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-1-89-97>

Immune mechanisms in the pathogenesis of acute peritonitis

G.V. Bulava

N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine,
3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090 Russia

Corresponding author: Galina V. Bulava, Dr. Sci. (Med.), Scientific Consultant, Laboratory of Clinical Immunology,
N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, gbulava@mail.ru

Abstract

Acute inflammation of the peritoneum – peritonitis – often develops after injury to hollow visceral organs, intestinal necrosis, failure of anastomosis, or tumor processes. Subsequent microbial contamination of the abdominal cavity leads to infection, in response to which immune mechanisms are activated. The pathogenesis of inflammatory processes in the abdominal cavity and their features are largely determined by the structure and function of the peritoneum, as well as its close connection with the omentum. An important point in resolving peritonitis is to maintain the balance of cytokines, the activity of immunocytes and complement functioning in the immune lymphoid clusters of the peritoneum and omentum, and their collaborative action during inflammation. The review presents data on the structure and function of the peritoneum and omentum, the role of neutrophil, macrophage, lymphocytic links of the immune system, as well as those of pro- and anti-inflammatory cytokines and complement in the development and cessation of acute inflammation in the abdominal cavity.

Keywords: peritonitis, peritoneum, omentum, immunocytes, cytokines, complement

CONFLICT OF INTERESTS The author declares no conflict of interest
FINANCING The study was performed without external funding

For citation: Bulava G.V. Immune mechanisms in the pathogenesis of acute peritonitis. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2023;15(1):89–97. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-1-89-97>

ЛПС – липополисахарид
МК – мезотелиальные клетки
МП – молочные пятна
МФ – макрофаги
МЦ – моноциты

НГ – нейтрофильные гранулоциты
НФ – полиморфноядерные гранулоциты
ПЖ – перитонеальная жидкость
РПМФ – резидентные перитонеальные макрофаги
НК – натуральные киллерные клетки

Введение

Причиной острого перитонита – воспаления брюшины – часто бывают ранения полых внутренних органов, некроз кишечника, несостоятельность анастомоза или опухолевые процессы. Последующее микробное загрязнение брюшной полости приводит к инфекции, в ответ на которую активируются иммунные механизмы [1]. Вне зависимости от этиологии и локализации воспалительного процесса брюшины в его активации и завершении ведущую роль играет иммунная система [2]. Патогенез воспалительных процессов в брюшной полости и их особенности во многом определены строением и функциональными возможностями брюшины, а также ее тесная связь с сальником.

Строение и функция брюшины

Брюшина – мезотелиальная мембрана, выстилающая брюшную полость, состоит из тонкого слоя рыхлой соединительной ткани, покрытой

одним слоем плоских иммуноактивных мезотелиальных клеток (МК) мезодермального происхождения, которые характеризуются наличием апикальных микроворсинок, хрупкостью и высокой пластичностью [3]. В брюшной полости помимо внутренних органов и лимфатических узлов находятся сальник и жировые скопления со специальными лимфоидными образованиями, а также множество специализированных одиночных иммунных клеток, которые действуют на стыке врожденного [4] и адаптивного иммунитета [5]. Уникальная популяция лейкоцитов патрулирует брюшную полость и мигрирует в молочные пятна сальника и из них, где они сталкиваются с антигенами или патогенами из брюшной жидкости и реагируют соответствующим образом [6, 7].

Полость брюшины содержит перитонеальную жидкость (ПЖ), непрерывно вырабатываемую МК и реабсорбируемую через большую площадь поверхности брюшины. ПЖ обеспечивает обмен питательными веществами, удаляет патогенные микроорганизмы, обеспечивает репаративные

процессы и находится в равновесии с плазмой [8]. ПЖ обладает высокой фибринолитической активностью, которая может ограничить образование спаек в ответ на травму. Факторы роста, питательные вещества, цитокины и хемокины, а также лейкоциты непрерывно обмениваются между ПЖ и кровью. Брюшинная мембрана помимо защиты брюшной полости и обеспечения путей для входа нервов, кровеносных и лимфатических сосудов является «воротами» для патогенных микроорганизмов и бактериальных токсинов, которые легко проникают через брюшину, вызывают воспаление [3]. Реакция клеточного матрикса брюшины на повреждающие воздействия включает рекрутирование, пролиферацию и активацию различных кроветворных и стромальных клеток. В физиологических условиях реализуются эффективные реакции, устраняются триггеры воспаления, которое быстро проходит, и восстанавливается нормальная архитектура тканей. Однако, если воспалительные триггеры не устранены, развивается фиброз или образование рубцов, а при усилении воспаления – системная воспалительная реакция и сепсис [9].

Уникальной особенностью воспалительных реакций в брюшной полости в ответ на повреждение или инфицирование является тесная связь и содружественное действие клеточных иммунных матриксов брюшины и сальника.

Иммунные функции сальника

Сальник представляет собой висцеральную жировую ткань с уникальными иммунными функциями. Он содержит лимфоидные агрегаты, называемые молочными пятнами (МП), которые представляют собой скопления лейкоцитов, во многом напоминающие фолликулы вторичных лимфоидных тканей. Основная их функция – обеспечение иммунной защиты брюшины, что реализуется распознаванием и нейтрализацией антигенов, частиц и патогенов из брюшной полости и, в зависимости от раздражителей, активацией различных иммунных реакций, включая воспаление или даже фиброз. Взаимодействия между клетками МП и адипоцитами регулируют их иммунные и метаболические функции [10]. Роль сальника в иммунитете брюшины не была признана до начала 1900-х годов, когда британский хирург назвал его «полицейским брюшной полости» из-за способности ослаблять активность перитонита и способствовать заживлению хирургических ран [11]. Сальник обладает также замечательной ангиогенной, фиброзной и иммун-

ной [7] активностью, которые вместе способствуют васкуляризации, ускоряют заживление ран и ограничивают инфекцию. МП функционируют как фильтры для ПЖ, что делает их идеально подходящими для реализации иммунных реакций на любые антигены или патогены, проникающие в брюшную полость [7, 12]. МП сальника поддерживают как врожденные, так и адаптивные иммунные реакции на перитонеальные антигены. Например, воспаление в брюшной полости способствует быстрой миграции макрофагов в сальник – процесс, первоначально известный как реакция исчезновения макрофагов [13]. Этот процесс может быть вызван стерильными и бактериальными раздражителями, включая липополисахариды (ЛПС) [14]. Популяции лейкоцитов в МП и других ассоциированных с жиром лимфоидных клеток также довольно сильно отличаются от лейкоцитов в обычных лимфоидных тканях [15]. Лимфоидные кластеры, ассоциированные с жиром (FALCs), представляют собой атипичные лимфоидные скопления, обнаружены в брыжеек мыши и человека, на слизистых оболочках брюшины, средостения, перикарда и содержат большое количество лимфоидных клеток, ответственных за реакции врожденного иммунитета. Центральный кластер МП образуют В-клетки, в то время как макрофаги и дендритные клетки чаще накапливаются снаружи МП, а также обнаруживаются индивидуально по всему сальнику. В МП они представлены двумя популяциями: самообновляющимися В1-клетками, постоянно находящимися в сальнике и брюшной полости [7, 16], и В2-клетками, которые циркулируют между сальником и другими лимфоидными тканями. Сальник также содержит циркулирующие CD4⁺- и CD8⁺-клетки, хотя и в более низкой концентрации, чем в обычных лимфоидных органах, а также натуральные киллерные (NK) клетки. Хотя выполненные исследования не проверяли роль NK-клеток конкретно в сальнике, распространенность этих клеток в этой ткани несомненно влияет на различные местные иммунные реакции, такие как экспансия лейкоцитов из клеточных кластеров жировой ткани в ответ на воспалительные стимулы. Более того, NK-клетки, ассоциированные с жиром, активно продуцируют IL-10, что позволяет предположить участие этих клеток в противовоспалительных реакциях [12].

Роль клеток иммунной системы в патогенезе перитонита

Первичный ответ хозяина на вторгающиеся микроорганизмы реализуется **резидентными перитонеальными макрофагами** (РПМФ), которые составляют до 90% лейкоцитов брюшины [17], и МК, которые отвечают за первичный фагоцитоз и последующую активацию и рекрутирование полиморфноядерных гранулоцитов (НФ) и моноцитов (МЦ) в брюшную полость [18]. В течение первых 24 часов после заражения большинство бактерий фагоцитируются представителями постоянного наиболее многочисленного пула больших РПМФ (GATA6+) и в меньшей степени мелкими перитонеальными макрофагами (GATA6-), происходящими из МЦ и играющими важную роль в воспалительных и инфекционных процессах [19, 20]. При этом GATA6+-макрофаги высвобождают хемокины, привлекающие НФ, которые быстро фагоцитируют микроорганизмы [21, 22].

Лейкоциты из крови проникают в брюшную полость как в нормальном состоянии покоя, так и при индукции острого воспаления [23]. Их основная роль в брюшной полости заключается в сохранении тканевого гомеостаза и обеспечении восстановления тканей. Первыми в очаг воспаления проникают **нейтрофильные гранулоциты** (НГ), которые являются частью первой линии защиты от микробов и обладают набором антимикробных эффекторных функций, включая фагоцитоз, дегрануляцию и образование внеклеточных ловушек (сетей) [24]. Фагоцитоз протекает быстро и происходит в течение нескольких минут, а затем усиливается в присутствии системы комплемента, антител IgG или клеточного праймера [25]. Поэтапное высвобождение содержимого гранул НГ, обладающего высоким окислительным и лизирующим потенциалом, позволяет осуществлять контролируемую дегрануляцию для химического выведения патогенов из строя при одновременном ограничении воздействия цитотоксических молекул на клетки организма хозяина [26].

Традиционно считали, что НГ – это иммунные клетки с коротким периодом полужизни, находясь в циркуляции 6–8 часов, присутствуют в очаге только в острой фазе воспаления и функционируют только как уничтожители патогенов [27]. Однако недавние результаты показали, что функция НГ выходит за рамки этой роли. Во время воспаления продолжительность жизни НГ по мере их активации увеличивается в несколько

раз, что обеспечивает их постоянное присутствие в месте заражения. Этот вопрос важен, поскольку позволяет НГ выполнять сложные функции в ткани, тем самым поддерживая воспаление, или способствуя его разрешению, заживлению тканей или формированию адаптивных реакций [28, 29]. Активация НГ происходит с помощью различных цитокинов и факторов роста и (или) бактериальных продуктов [30, 31].

Вторыми наиболее широко представленными в брюшине клетками являются **В-лимфоциты**. Они являются источником природных антител (в частности, IgM и IgA) с широкой специфичностью и низким сродством к антигенам [32]. В-лимфоциты представлены двумя популяциями – В1- и В2-клетками. Под влиянием активационных сигналов В1-клетки вырабатывают IgM [33] с последующим перемещением этих клеток во вторичные лимфоидные органы [34]. В1-клетки способны удалению микробов на ранних стадиях после заражения, регулируют выработку полиреактивных и низкоаффинных антител для врожденного гуморального иммунитета и облегчают переход от врожденного к адаптивному иммунитету. В2-клетки отвечают за адаптивный ответ на антигены окружающей среды [35, 36]. Перитонеальные В1-клетки способны сильно стимулировать пролиферацию Т-хелперных клеток и секрецию цитокинов при контакте с ауто- или аллогенными антигенами в отличие от фолликулярных В2-клеток, которые активно участвуют в активации Трег-клеток [37].

Важную роль в патогенезе перитонита играют **Т-лимфоциты**, представленные в лимфоидных образованиях брюшной полости несколькими популяциями. И, если Т-хелперы 1 (Th1) и Th17 клетки индуцируют воспаление и разрушение тканей [38], то Т-регулирующие клетки (Трег) играют важную роль в организации процесса завершения воспаления и восстановления поврежденных тканей. В эксперименте показано, что при нейтрофильно-опосредованной воспалительной реакции в ходе разрешения зимозан-индуцированного перитонита вслед за снижением числа нейтрофилов резко увеличивалось число Трег-клеток [39]. Данные *in vitro* и *in vivo* подтверждают, что активированные Трег-клетки секретируют ИЛ-13, который затем усиливает эффероцитоз (поглощение апоптотических клеток) путем стимуляции макрофагов (МФ), рекрутированных в область воспаления. Кроме того, известно, что Трег-клетки посредством ИЛ-10 через аутокринно-паракринный путь также помогают МФ осу-

ществовать эффероцитоз апоптотических клеток, который предотвращает превращение последних в некротические и провоспалительные [40, 41]. ИЛ-10 может также перепрограммировать метаболизм МФ таким образом, чтобы способствовать противовоспалительным и разрешающим функциям [42].

Про- и противовоспалительные цитокины

Согласованность действий всех клеток, которые составляют врожденную реакцию на инфекции и повреждение тканей, обеспечивают цитокины, играющие центральную роль в положительной и отрицательной регуляции иммунных реакций и во взаимодействии с другими физиологическими системами, например, системой комплемента и кроветворной системой. Взаимодействуя со специфическими рецепторами на клеточной мембране-мишени, цитокины запускают каскад, который приводит к индукции, усилению или ингибированию иммунологической активности клетки. Во время перитонита несколько цитокинов секретируются ретикулоэндотелиальными клетками, МК и РПМФ. ИЛ-1 β и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) – первые цитокины, которые были определены как ведущие игроки и первичные медиаторы воспалительной реакции при воспалении брюшины [43, 44]. С момента их открытия было идентифицировано еще множество медиаторов, выполняющих как про-, так и противовоспалительные функции как в брюшине, так и отдаленных отделах организма в ходе реакции макроорганизма на перитонит.

При перитоните с неблагоприятным исходом концентрации **провоспалительных медиаторов** довольно последовательно увеличиваются в крови и в отдаленных органах, но в брюшной полости увеличиваются незначительно или снижаются. Однако надежда клиницистов на то, что удаление из кровотока провоспалительных цитокинов или их нейтрализация позволят предотвратить развитие тяжелых септических осложнений и смерти, не оправдалась. Профилактическое ингибирование ранних цитокинов, таких как ФНО- α , ИЛ-1 β и ИФН- γ , несколько улучшало выживаемость в некоторых моделях перитонита, но генетическая делеция этих цитокинов приводила к увеличению смертности [45–47]. Терапевтическое ингибирование ИЛ-1 β и ФНО- α у человека, как показали результаты ряда исследований, в том числе двойного слепого рандомизированного исследования, также не оказало существенного влияния на выживаемость при сепсисе [48, 49].

Таким образом, для улучшения выживаемости необходимо предотвратить раннюю продукцию этих цитокинов активированными клетками, но не удалять их полностью.

Рекрутирование, пролиферация и активация иммунных клеток индуцируются любыми повреждениями брюшины, в результате их совместное действие способствует восстановлению ткани. Но неконтролируемая активация с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов может в конечном итоге привести не только к прогрессирующему повреждению брюшины, но и к повреждению клеток и тканей в отдаленных органах [50]. Кинетика экспрессии цитокинов имеет решающее значение для смертности от перитонита. Например, было показано, что нейтрализация такого важного компонента противоинфекционной защиты, как ИЛ-12, вырабатываемого в ответ на воздействие ЛПС, улучшает выживаемость животных. Но нейтрализация этого цитокина антителами приводила к значительному ухудшению способности хозяина очищать брюшную полость от грамотрицательной бактериальной инфекции, что существенно увеличивало смертность [51].

Для предупреждения развития системной воспалительной реакции и сепсиса необходим баланс про- и **противовоспалительных цитокинов**. Последние могут оказывать как благотворное, так и неблагоприятное влияние на тяжесть течения перитонита и смертность. Благоприятный эффект противовоспалительных цитокинов для выживания может быть обусловлен уменьшением воспалительного повреждения тканей (и органов) [52]. На моделях перитонита показано, что у генномодифицированных животных с отсутствием противовоспалительных цитокинов смертность резко увеличивалась [53], тогда как терапевтическое или профилактическое применение ИЛ-10 или ИЛ-4 предупреждало гибель этих животных [52, 54, 55]. Показано, что высвобождение ИЛ-4 и ИЛ-10 сопровождается снижением провоспалительной активности многих клеточных факторов, что способствует разрешению воспаления [56, 57]. Прекращение воспаления, обусловленного гиперактивными нейтрофилами, требует строгого регулирования, чтобы предотвратить чрезмерное повреждение тканей и гарантировать, что острое воспаление не перейдет в хроническое. Инактивация ИЛ-27, который участвует в негативной регуляции гранулоцитарной инфильтрации и окислительного взрыва в них, приводит к снижению смертности от перитонита [58]. Но подавление активности ИГ, полное их отсутствие

или нейтропения ведут к септическим осложнениям, а на фоне иммунной недостаточности – к смерти [59]. Таким образом, с одной стороны, противовоспалительные реакции при перитоните защищают хозяина от избыточного воспаления, но с другой могут играть определенную роль в развитии иммуносупрессии.

Роль системы комплемента

Иммунные механизмы, участвующие в патогенезе перитонита, не ограничиваются только перечисленными выше клеточными популяциями и цитокинами. Следует отметить и важную роль системы комплемента. Данные научной литературы, отражающие в основном результаты экспериментальных исследований, достаточно противоречивы, тем не менее показано, что смертность от перитонита увеличилась до 100%, когда факторы C1q, C2, C4 классического пути, фактор В альтернативного пути или фактор C3 общего пути были недостаточными или ингибированными [60, 61]. Животные, у которых отсутствовал мощный активатор комплемента – IgM, показали снижение активности воспалительных реакций, необходимых для выздоровления, и снижение выживаемости после индуцированного перитонита [62]. Провоспалительная природа C5a при септическом перитоните подчеркивается тем фактом, что известный провоспалительный цитокин ИЛ-6 повышает экспрессию C5a-рецептора в различных органах при перитоните у мышей [63]. Ингибирование ИЛ-6 снижало экспрессию C5a-рецептора и увеличивало выживаемость [64]. Кроме того, ингибирование C3d сопровождалось уменьшением повреждения тканей как локально, так и удаленно [65]. Суммируя сказанное можно заключить, что как активация, так и ингибирование комплемента играют важную роль в ликвидации внутрибрюшной инфекции. Однако полезна только сбалансированная, но не чрезмерная активация системы комплемента.

Таким образом, для обеспечения клеточного и молекулярного постоянства внутренней среды организма иммунная система должна работать без каких-либо нарушений ее функций. Несмотря на то что иммунитет является мощной и многоуровневой системой с выраженными компенсаторными свойствами [66], нередки случаи формирования невосприимчивости к антигенам или

избыточные реакции [67]. Нельзя исключать и генетически детерминированные индивидуальные особенности иммунного реагирования. Персонифицированный подход к определению характера иммунного реагирования и исходов гнойного перитонита с помощью кластерного анализа позволил авторам [68] выделить четыре группы пациентов: кластер 1 – иммунотип, характеризующийся активацией врожденного иммунитета; кластер 2 – иммунотип, характеризующийся гуморальной реакцией адаптивного иммунитета; кластер 3 – иммунодефицитный иммунотип; кластер 4 – ареактивный иммунотип. Общая тяжесть и неблагоприятный исход заболевания чаще всего регистрировались в 3 и 4 кластерах.

Заключение

В патогенезе перитонита важную роль играет брюшина, которая определяет стабильное микроокружение в нормальных условиях, но подвержена повреждающему воздействию инфекций, хирургических травм и других событий. Реакция брюшины на повреждение включает рекрутирование, пролиферацию и активацию различных кроветворных и стромальных клеток. В физиологических условиях организуются эффективные реакции на травмы, устраняются триггеры воспаления, воспаление быстро проходит, и восстанавливается нормальная архитектура тканей. Показано, что важным моментом в разрешении перитонита является сохранение баланса цитокинов, активности иммунцитов и комплемента, функционирующих в иммунных лимфоидных скоплениях брюшины и сальника, и их содружественного действия в ходе воспаления. Однако, если воспалительные триггеры не устранены, происходит фиброз или образование рубцов, нарушение функции тканей и в конечном итоге это приводит к отказу органов. Поэтому важной перспективной задачей исследователей является определение времени и направленности вмешательств, обеспечивающих баланс между благоприятными провоспалительными эффектами – инфекционным контролем и неблагоприятными эффектами – системной активацией и повреждением тканей с обязательным учетом характера индивидуального иммунного ответа.

Список литературы/References

- Hall JC, Heel KA, Papadimitriou JM, Platell C. The pathobiology of peritonitis. *Gastroenterology*. 1998;114(1):185–196. PMID: 9428232 [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(98\)70646-8](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(98)70646-8)
- Liu M, Silva-Sanchez A, Randall TD, Meza-Perez S. Specialized immune responses in the peritoneal cavity and omentum. *J Leukoc Biol*. 2021;109(4):717–729. PMID: 32881077 <https://doi.org/10.1002/JLB.5MIR0720-271RR>
- Di Paolo N, Nicolai GA, Garosi G. The peritoneum: from histological studies to mesothelial transplant through animal experimentation. *Perit Dial Int*. 2008;28(Suppl 5):S5–9. PMID: 19008542
- Schäffler A, Schölmerich J. Innate immunity and adipose tissue biology. *Trends Immunol*. 2010;31(6):228–235. PMID: 20434953 <https://doi.org/10.1016/j.it.2010.03.001>
- Kaminski DA, Randall Troy D. Adaptive immunity and adipose tissue biology. *Trends Immunol*. 2010;31(10):384–390. PMID: 20817556 <https://doi.org/10.1016/j.it.2010.08.001>
- Jackson-Jones LH, Bénézech C. FALC stromal cells define a unique immunological niche for the surveillance of serous cavities. *Curr Opin Immun*. 2020;64:42–49. PMID: 32353646 <https://doi.org/10.1016/j.coi.2020.03.008>
- Cruz-Migoni S, Caamaño J. Fat-associated lymphoid clusters in inflammation and immunity. *Front Immunol*. 2016;7:612. PMID: 28066422 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00612> eCollection 2016.
- Blackburn SC, Stanton MP. Anatomy and physiology of the peritoneum. *Semin Pediatr Surg*. 2014;23(6):326–330. PMID: 25459436 <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2014.06.002>
- Nedeva C. Inflammation and Cell Death of the innate and adaptive immune system during sepsis. *Biomolecules*. 2021;11(7):1011. PMID: 34356636 <https://doi.org/10.3390/biom11071011>
- Meza-Perez S, Randall TD. Immunological functions of the omentum. *Trends Immunol*. 2017;38(7):526–536. PMID: 28579319 <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.03.002>
- Morrison R. Remarks On some functions of the omentum. *British Med J*. 1906;1(2350):76–78. PMID: 20762478 <https://doi.org/10.1136/bmj.1.2350.76>
- Bénézech C, Luu NT, Walker JA, Kruglov AA, Loo Y, Nakamura K, et al. Inflammation-induced formation of fat-associated lymphoid clusters. *Nat Immunol*. 2015;16(8):819–828. PMID: 26147686 <https://doi.org/10.1038/ni.3215>
- Barth MW, Hendrzak JA, Melnicoff MJ, Morahan PS. Review of the macrophage disappearance reaction. *J Leukoc Biol*. 1995;57(3):361–367. PMID: 7884305 <https://doi.org/10.1002/jlb.57.3.361>
- Ha SA, Tsuji M, Suzuki K, Meek B, Yasuda N, Kaisho T, et al. Regulation of B1 cell migration by signals through Toll-like receptors. *J Exp Med*. 2006;203(11):2541–2550. PMID: 17060475 <https://doi.org/10.1084/jem.20061041>
- Cohen CA, Shea AA, Heffron CL, Schmelz EM, Roberts PC. Intra-abdominal fat depots represent distinct immunomodulatory microenvironments: a murine model. *PLoS One*. 2013;8(6):e66477. PMID: 23776677 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066477>
- Ansel KM, Harris RB, Cyster JG. CXCL13 is required for B1 cell homing, natural antibody production, and body cavity immunity. *Immunology*. 2002;16(1):67–76. PMID: 11825566 [https://doi.org/10.1016/s1074-7613\(01\)00257-6](https://doi.org/10.1016/s1074-7613(01)00257-6)
- Heel KA, Hall JC. Peritoneal defences and peritoneum-associated lymphoid tissue. *Br J Surg*. 1996;83(8):1031–1036. PMID: 8869299 <https://doi.org/10.1002/bjs.1800830804>
- Cailhier JF, Partolina M, Vuthoori S, Wu S, Ko K, Watson S, et al. Conditional macrophage ablation demonstrates that resident macrophages initiate acute peritoneal inflammation. *J Immunol*. 2005;174(4):2336–2342. PMID: 15699170 <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.4.2336>
- Ghosh EE, Cassado AA, Govoni GR, Fukuhara T, Yang Y, Monack DM, et al. Two physically, functionally, and developmentally distinct peritoneal macrophage subsets. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(6):2568–2573. PMID: 20133793 <https://doi.org/10.1073/pnas.0915000107>
- Okabe Y, Medzhitov R. Tissue-specific signals control reversible program of localization and functional polarization of macrophages. *Cell*. 2014;157(4):832–844. PMID: 24792964 <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.04.016>
- De Filippo K, Dudeck A, Hasenberger M, Nye E, van Rooijen N, Hartmann K, et al. Mast cell and macrophage chemokines CXCL1/CXCL2 control the early stage of neutrophil recruitment during tissue inflammation. *Blood*. 2013;121(24):4930–4937. PMID: 23645836 <https://doi.org/10.1182/blood-2013-02-486217>
- Kim ND, Luster AD. The role of tissue resident cells in neutrophil recruitment. *Trends Immunol*. 2015;36(9):547–555. PMID: 26297103 <https://doi.org/10.1016/j.it.2015.07.007>
- Sampaio AL, Zahn G, Leoni G, Vossmeier D, Christner C, Marshall JF, et al. Inflammation-dependent alpha 5 beta 1 (very late antigen-5) expression on leukocytes reveals a functional role for this integrin in acute peritonitis. *J Leukoc Biol*. 2010;87(5):877–884. PMID: 20097849 <https://doi.org/10.1189/jlb.1009670>
- Mayadas TN, Culler X, Lowell CA. The multifaceted functions of neutrophils. *Annu Rev Pathol*. 2014;9:181–218. PMID: 24050624 <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020712-164023>
- Segal AW. How neutrophils kill microbes. *Annu Rev Immunol*. 2005;23:197–223. PMID: 15771570 <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.23.021704.115653>
- Sengeløv H, Kjeldsen L, Borregaard N. Control of exocytosis in early neutrophil activation. *J Immunol*. 1993;150(4):1535–1543. PMID: 8381838
- Basu S, Hodgson G, Katz M, Dunn AR. Evaluation of role of G-CSF in the production, survival, and release of neutrophils from bone marrow into circulation. *Blood*. 2002;100(3):854–861. PMID: 12130495 <https://doi.org/10.1182/blood.v100.3.854>
- Amulic B, Cazalet C, Hayes GL, Metzler KD, Zychlinsky A. Neutrophil function: from mechanisms to disease. *Annu Rev Immunol*. 2012;30:459–489. PMID: 22224774 <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-020711-074942>
- Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(8):519–531. PMID: 21785456 <https://doi.org/10.1038/nri3024>
- Colotta F, Re F, Polentarutti N, Sozzani S, Mantovani A. Modulation of granulocyte survival and programmed cell death by cytokines and bacterial products. *Blood*. 1992;80(8):2012–2020. PMID: 1382715
- Summers C, Rankin SM, Con-

- dliffe AM, Singh N, Peters AM, Chilvers ER. Neutrophil kinetics in health and disease. *Trends Immunol.* 2010;31(8):318–324. PMID: 20620114 <https://doi.org/10.1016/j.it.2010.05.006>
32. Stoermann B, Kretschmer K, Düber S, Weiss S. B-1a cells are imprinted by the microenvironment in spleen and peritoneum. *Eur J Immunol.* 2007;37(6):1613–1620. PMID: 17492803 <https://doi.org/10.1002/eji.200636640>
33. Choi YS, Dieter JA, Rothausler K, Luo Z, Baumgarth N. B-1 cells in the bone marrow are a significant source of natural IgM. *Eur J Immunol.* 2012;42(1):120–129. PMID: 22009734 <https://doi.org/10.1002/eji.201141890>
34. Jackson-Jones LH, Bénézech C. Control of innate-like B cell location for compartmentalised IgM production. *Curr Opin Immunol.* 2018;50:9–13. PMID: 29078198 <https://doi.org/10.1016/j.coi.2017.10.006>
35. Baumgarth N. Innate-like B cells and their rules of engagement. *Adv Exp Med Biol.* 2013;785:57–66. PMID: 23456838 https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6217-0_7
36. Amezcua Vesely MC, Schwartz M, Bermejo DA, Montes CL, Cautivo KM, Kalergis AM, et al. FcγRIIb and BAFF differentially regulate peritoneal B1 cell survival. *J Immunol.* 2012;188(10):4792–4800. PMID: 22516957 <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1102070>
37. Dobenecker MW, Marcello J, Becker A, Rudensky E, Bhanu NV, Carrol T, et al. The catalytic domain of the histone methyltransferase NSD2/MMSET is required for the generation of B1 cells in mice. *FEBS Lett.* 2020;594(20):3324–3337. PMID: 32862441 <https://doi.org/10.1002/1873-3468.13903>
38. Zhong X, Gao W, Degauque N, Bai C, Lu Y, Kenny J, et al. Reciprocal generation of Th1/Th17 and T(reg) cells by B1 and B2 B cells. *Eur J Immunol.* 2007;37(9):2400–2404. PMID: 17683116 <https://doi.org/10.1002/eji.200737296>
39. Newson J, Stables M, Karra E, Arce-Vargas F, Quezada S, Motwani M, et al. Resolution of acute inflammation bridges the gap between innate and adaptive immunity. *Blood.* 2014;124(11):1748–1764. PMID: 25006125 <https://doi.org/10.1182/blood-2014-03-562710>
40. Buckley CD, Gilroy DW, Serhan CN. Proresolving lipid mediators and mechanisms in the resolution of acute inflammation. *Immunity.* 2014;40(3):315–327. PMID: 24656045 <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.02.009>
41. Arandjelovic S, Ravichandran KS. Phagocytosis of apoptotic cells in homeostasis. *Nat Immunol.* 2015;16(9):907–917. PMID: 26287597 <https://doi.org/10.1038/ni.3253>
42. Ip WKE, Hoshi N, Shouval DS, Snapper S, Medzhitov R. Anti-inflammatory effect of IL-10 mediated by metabolic reprogramming of macrophages. *Science.* 2017;356(6337):513–519. PMID: 28473584 <https://doi.org/10.1126/science.aal3535>
43. Moldawer LL, Gelin J, Schersten T, Lundholm KG. Circulating interleukin 1 and tumor necrosis factor during inflammation. *Am J Physiol.* 1987;253(6, Pt2):R922–R928. PMID: 3501249 <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1987.253.6.R922>
44. Echtenacher B, Falk W, Männel DN, Krammer PH. Requirement of endogenous tumor necrosis factor/cachectin for recovery from experimental peritonitis. *J Immunol.* 1990;145(11):3762–3766. PMID: 2246512
45. Wellmer A, Gerber J, Ragheb J, Zysk G, Kunst T, Smirnov A, et al. Effect of deficiency of tumor necrosis factor alpha or both of its receptors on *Streptococcus pneumoniae* central nervous system infection and peritonitis. *Infect Immun.* 2001;69(11):6881–6886. PMID: 11598062 <https://doi.org/10.1128/IAI.69.11.6881-6886.2001>
46. Moreno SE, Alves-Filho JC, Alfaya TM, da Silva JS, Ferreira SH, Liew FY. IL-12, but not IL-18, is critical to neutrophil activation and resistance to polymicrobial sepsis induced by cecal ligation and puncture. *J Immunol.* 2006;177(5):3218–3224. PMID: 16920961 <https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.5.3218>
47. Entleutner M, Traeger T, Westeholt A, Holzmann B, Stier A, Pfeiffer K, et al. Impact of interleukin-12, oxidative burst, and iNOS on the survival of murine fecal peritonitis. *Int J Colorectal Dis.* 2006;21(1):64–70. PMID: 15756596 <https://doi.org/10.1007/s00384-004-0707-0>
48. Fisher CJ Jr, Dhainaut JF, Opal SM, Pribble JP, Balk RA, Slotman GJ, et al. Recombinant human interleukin 1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome. *JAMA.* 1994;271(23):1836–1843. PMID: 8196140
49. Abraham E, Anzueto A, Gutierrez G, Tessier S, San Pedro G, Wunderink R, et al. Double-blind randomised controlled trial of monoclonal antibody to human tumour necrosis factor in treatment of septic shock. *Lancet.* 1998;351(9107):929–933. PMID: 9734938
50. Zisman DA, Kunkel SL, Strieter RM, Gaudie J, Tsai WC, Bramson J, et al. Anti-interleukin-12 therapy protects mice in lethal endotoxemia but impairs bacterial clearance in murine *Escherichia coli* peritoneal sepsis. *Shock.* 1997;8(5):349–356. PMID: 9361345 <https://doi.org/10.1097/00024382-199711000-00006>
51. Steinhäuser ML, Hogaboam CM, Lukacs NW, Strieter RM, Kunkel SL. Multiple roles for IL-12 in a model of acute septic peritonitis. *J Immunol.* 1999;162(9):5437–5443. PMID: 10228022
52. Latifi SQ, O’Riordan MA, Levine AD. Interleukin-10 controls the onset of irreversible septic shock. *Infect Immun.* 2002;70(8):4441–4446. PMID: 12117955 <https://doi.org/10.1128/IAI.70.8.4441-4446.2002>
53. Sewnath ME, Olszyna DP, Birjmohun R, ten Kate FJW, Gouma DJ, van der Poll T. IL-10-deficient mice demonstrate multiple organ failure and increased mortality during *Escherichia coli* peritonitis despite an accelerated bacterial clearance. *J Immunol.* 2001;166(10):6323–6331. PMID: 11342656 <https://doi.org/10.4049/jimmunol.166.10.6323>
54. Rongione AJ, Kusske AM, Ashley SW, Reber HA, McFadden DW. Interleukin-10 prevents early cytokine release in severe intra-abdominal infection and sepsis. *J Surg Res.* 1997;70(2):107–112. PMID: 9237883 <https://doi.org/10.1006/jsre.1997.5071>
55. Rongione AJ, Kusske AM, Kwan K, Ashley SW, Reber HA, McFadden DW. Interleukin-10 protects against lethality of intra-abdominal infection and sepsis. *J Gastrointest Surg.* 2000;4(1):70–76. PMID: 10631365 [https://doi.org/10.1016/s1091-255x\(00\)80035-9](https://doi.org/10.1016/s1091-255x(00)80035-9)
56. Landén NX, Li D, Ståhle M. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73(20):3861–3885. PMID: 27180275 <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2268-0>
57. Wynn TA, Vannella KM. Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis. *Immunity.* 2016;44(3):450–462. PMID: 26982353 <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.02.015>
58. Wirtz S, Tubbe I, Galle PR, Schild HJ, Birkenbach M, Blumberg RS, et al. Protection from lethal septic peritonitis by neutralizing the biological

- function of interleukin 27. *J Exp Med*. 2006;203(8):1875–1881. PMID: 16880260 <https://doi.org/10.1084/jem.20060471>
59. Liew PX, Kubes P. The neutrophil's role during health and disease. *Physiol Rev*. 2019;99(2):1223–1248. PMID: 30758246 <https://doi.org/10.1152/physrev.00012.2018>
60. Celik I, Stover C, Botto M, Thiel S, Tzima S, Kunkel D, et al. Role of the classical pathway of complement activation in experimentally induced polymicrobial peritonitis. *Infect Immun*. 2001;69(12):7304–7309. PMID: 11705901 <https://doi.org/10.1128/IAI.69.12.7304-7309.2001>
61. Windbichler M, Echtenacher B, Hehlhans T, Jensenius JC, Schwaebler W, Mannel DN. Involvement of the lectin pathway of complement activation in antimicrobial immune defense during experimental septic peritonitis. *Infect Immun*. 2004;72(9):5247–5252. PMID: 15322019 <https://doi.org/10.1128/IAI.72.9.5247-5252.2004>
62. Boes M, Prodeus AP, Schmidt T, Carroll MC, Chen JZ. A critical role of natural immunoglobulin M in immediate defense against systemic bacterial infection. *J Exp Med*. 1998;188(12):2381–2386. PMID: 9858525 <https://doi.org/10.1084/jem.188.12.2381>
63. Casey LC, Balk RA, Bone RC. Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Ann Intern Med*. 1993;119(8):771–778. PMID: 8379598 <https://doi.org/10.7326/0003-4819-119-8-199310150-00001>
64. Riedemann NC, Neff TA, Guo RF, Bernacki KD, Laudes IJ, Sarma JV, et al. Protective effects of IL-6 blockade in sepsis are linked to reduced c5a receptor expression. *J Immunol*. 2003;170(1):503–507. PMID: 12496437 <https://doi.org/10.4049/jimmunol.170.1.503>
65. Atkinson C, Song H, Lu B, Qiao F, Burns TA, Holers VM, et al. Targeted complement inhibition by C3d recognition ameliorates tissue injury without apparent increase in susceptibility to infection. *J Clin Invest*. 2005;115(9):2444–2453. PMID: 16127466 <https://doi.org/10.1172/JCI25208>
66. Ярилин А.А. *Иммунология*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. Yarilin AA. *Immunologiya*. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2010. (In Russ.)
67. Medzhitov R, Schneider DS, Soares MP. Disease tolerance as a defense strategy. *Science*. 2012;335(6071):936–941. PMID: 22363001 <https://doi.org/10.1126/science.1214935>
68. Борисов А.Г., Савченко А.А., Черданцев Д.В., Зdzитовский Д.Э., Первова О.В., Кудрявцев И.В. и др. Типы иммунного реагирования при распространенном гнойном перитоните (с комментарием). *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2016;(9):28–34. Borisov AG, Savchenko AA, Cherdantsev DV, Zdzitovetsky DE, Pervova OV, Kudryavtsev IV, et al. Types of immune response in advanced suppurative peritonitis. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2016;(9):28–34. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2016928-34>

Информация об авторах

Галина Владимировна
Булава

д-р мед. наук, научный консультант лаборатории клинической иммунологии ГБУЗ
«НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,
<https://orcid.org/0000-0002-1244-2135>, gbulava@mail.ru

Information about the authors

Galina V. Bulava

Dr. Sci. (Med.), Scientific Consultant, Laboratory of Clinical Immunology,
N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine,
<https://orcid.org/0000-0002-1244-2135>, gbulava@mail.ru

Статья поступила в редакцию 14.12.2022;
одобрена после рецензирования 20.12.2022;
принята к публикации 28.12.2022

The article was received on December 14, 2022;
approved after reviewing December 20, 2022;
accepted for publication December 28, 2022