

ИММУНОЛОГИЯ. НАУЧНАЯ СТАТЬЯ
IMMUNOLOGY. RESEARCH ARTICLE

DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-3-218-226

**Системная и локальная эффекторная функция
нейтрофильных гранулоцитов, ассоциированная
с трансформацией фенотипа их функционально-значимых
субпопуляций у детей с малой гнойной инфекцией мягких тканей****Г.А. Чудилова¹, И.В. Нестерова^{1,2}, Т.В. Русинова¹, С.В. Ковалева¹,
В.Н. Павленко¹, В.А. Тараканов¹, Н.К. Барова¹**¹Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар, Российская Федерация²Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

Аннотация. *Актуальность.* Дефекты функционирования нейтрофильных гранулоцитов (НГ) сопровождаются гнойно-воспалительными заболеваниями, имеющими упорно-рецидивирующее течение. Бактерицидная активность НГ, процессы внутри- и внеклеточного киллинга бактерий находятся в непосредственной зависимости от их фенотипических особенностей: уровня экспрессии функционально-значимых мембранных рецепторов CD64, CD16, CD32, CD11b, запускающих эффекторные процессы. Известно, что существуют субпопуляции НГ с разными фенотипами, от полноценности которых напрямую зависит течение и исход инфекционно-воспалительных заболеваний. Малоизученным остается вопрос трансформации фенотипа субпопуляций НГ при формировании ответа со стороны НГ у детей с гнойными инфекциями мягких тканей (МГИ). *Цель:* оценить локальную и системную эффекторную функцию НГ (фагоцитоз, NETos) с уточнением особенностей фенотипа функционально-значимых субпопуляций CD64⁻CD16⁺CD32⁺CD11b⁺, CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ и CD64⁻CD16⁺CD32⁻CD11b⁺ в периферической крови у детей с МГИ. *Материалы и методы.* В образцах периферической крови (ПК) детей 5—9 лет с МГИ и в мазках-отпечатках, взятых из локального очага гнойного воспаления, в образцах ПК условно-здоровых детей проведена оценка фагоцитарной функции НГ. В мазках-отпечатках также определена способность формирования NET. Параллельно, в ПК оценивали: % НГ, одновременно несущих CD64, CD16, CD32, CD11b рецепторы и плотность их экспрессии (MFI). Статистическую обработку проводили в программном пакете Microsoft Excel 2016 и Stat Plus 2010. Использовали непараметрические критерии: Me (Q₁; Q₃), U-критерий Манна-Уитни и критерий Вилкоксона. *Результаты.* Установлено значительное увеличение содержания субпопуляции НГ с негативно трансформированным фенотипом CD64⁻CD16⁺CD32⁻CD11b⁺ с дефектами экспрессии CD64 и CD32, что является причиной неадекватного включения НГ в реализацию процессов воспаления, нарушению фагоцитарной активности на системном и локальном уровне и способствует возникновению МГИ у детей. Образование NET на первом этапе необходимо для восполнения эффекторной функции НГ с целью компенсации нарушений фагоцитоза

Ключевые слова: нейтрофильные гранулоциты, фенотип, субпопуляции, гнойные инфекции

© Чудилова Г.А., Нестерова И.В., Русинова Т.В., Ковалева С.В., Павленко В.Н., Тараканов В.А., Барова Н.К., 2020

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Вклад авторов: Чудилова Г.А. — разработка методологии, проведение исследования, подготовка текста; Нестерова И.В. — разработка концепции, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи; Русинова Т.В. — проведение исследования, проведение статистического анализа; Ковалева С.В. — проведение исследования, Павленко В.Н. — проведение исследования; Тараканов В.А. — ресурсное обеспечение исследования, предоставление исследуемых образцов; Барова Н.К. — ресурсное обеспечение исследования, предоставление исследуемых образцов.

Заявление о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации (проект № АААА-А18—118122690053—0).

Поступила 19.05.2020. Принята 08.06.2020

Для цитирования: Чудилова Г.А., Нестерова И.В., Русинова Т.В., Ковалева С.В., Павленко В.Н., Тараканов В.А., Барова Н.К. Системная и локальная эффекторная функция нейтрофильных гранулоцитов, ассоциированная с трансформацией фенотипа их функционально-значимых субпопуляций у детей с малой гнойной инфекцией мягких тканей // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2020. Т. 24. № 3. С. 218—226. DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-3-218-226

Systemic and local effective function of neutrophilic granulocytes associated with transformation of the phenotype of their functionally significant subset in children with small purulent infection

G.A. Chudilova¹, I.V. Nesterova^{1,2}, T.V. Rusinova¹, S.V. Kovaleva¹,
V.N. Pavlenko¹, V.A. Tarakanov¹, N.K. Barova¹

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

²The Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

Abstract. Defects in the functioning of neutrophilic granulocytes (NG) are accompanied by various purulent-inflammatory diseases that have a persistent-relapsing course. The bactericidal activity of NG, the processes of intracellular and extracellular killing of bacteria, is directly dependent on their phenotypic features: the expression level of functionally significant membrane receptors CD64, CD16, CD32, CD11b triggering effector processes. It was shown that there are subsets of NG with different phenotypic characteristics and the course and outcome of infectious and inflammatory diseases directly depends on their usefulness. Despite the large amount of accumulated information, the question of the transformation of NG subpopulations phenotype during NG response formation in children with local purulent processes of soft tissues — a small purulent infection (SPI) remains poorly understood. *Purpose:* to evaluate the local and systemic effector function of neutrophilic granulocytes (phagocytosis, NET formation) with clarification of the phenotype of functionally significant CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺, CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ and CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ NG subpopulations in peripheral blood (PB) in children with SPI. *Materials and methods.* We evaluated the phagocytic function of NG in 60 PB samples of children 5—9 years old, on the 2—3rd day of acute purulent process, before surgery, in smears — prints taken from the local focus of purulent inflammation and 17 PB samples of conditionally healthy children. Also the ability to form NET was additionally determined in smears-prints in children with SPI. In parallel, in PB we evaluated: % NG simultaneously carrying CD64, CD16, CD32, CD11b receptors and their expression density (MFI) by flow cytometry (CYTOMICS FC500, Beckman Coulter, USA). Statistical data processing was performed in the Microsoft Exel 2016 and Stat Plus 2010 software packages. Nonparametric criteria were used: median (Me) and interquartile range (Q₁; Q₃), Mann-Whitney U-test and Wilcoxon test. *Results.* We found a significant increase in

the content of the NG subpopulation with a negatively transformed phenotype CD64⁻CD16⁺CD32⁻CD11b⁺ with defects in the expression of CD64 and CD32 receptors, which is the cause of inadequate inclusion of NG in inflammatory processes, disruption of phagocytic activity at the systemic and local levels and the occurrence of SPI in children. The formation of NET in the first stage is necessary to supplement the effector function of NG in order to compensate for disorders of phagocytosis.

Key words: neutrophilic granulocyte, phenotype, subset, purulent infection

Author contributions. Chudilova G.A. — development of methodology, research, preparation of the text; Nesterova I.V. — concept development, text editing, approval of the final version of the article; Rusinova T.V. — conducting research, conducting statistical analysis; Kovaleva S.V. — research, Pavlenko V.N. — research; Tarakanov V.A. — resource support for research, provision of test samples; Barova N.K. — resource support research, the provision of test samples.

Conflict of interest statement. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study was funded by the Ministry of health of the Russian Federation (project no. АААА-А18—118122690053—0).

Received 19.05.2020. Accepted 08.06.2020

For citation: Chudilova G.A., Nesterova I.V., Rusinova T.V., Kovaleva S.V., Pavlenko V.N., Tarakanov V.A., Barova N.K. Systemic and local effective function of neutrophilic granulocytes associated with transformation of the phenotype of their functionally significant subset in children with small purulent infection. *RUDN Journal of Medicine*. 2020; 24 (3): С. 218—226. DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-3-218-226

Нейтрофильные гранулоциты (НГ) — самая мобильная и многочисленная популяция клеток врожденного иммунитета, молниеносно реагирующая на любую агрессию. Эффекторные внутри- и внеклеточные бактерицидные механизмы НГ — фагоцитарная функция и формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек-сетей (neutrophilic extracellular traps (NET)), осуществляют мощную защиту против бактериальных антигенов различной природы и локализации и участвуют в развитии и реализации воспаления [1—5]. Показано, что некоторые нетипично протекающие гнойно-воспалительные заболевания могут быть ассоциированы с различными дефектами функционирования НГ [1, 3, 6, 7]. Известно, что различные фенотипические профили и уровень оснащенности НГ поверхностными рецепторами тесно связаны с морфологическими особенностями клеток и определяют их функциональный потенциал: цитокинопродукцию, трансэндотелиальную миграцию, внутриклеточный и внеклеточный киллинг, образование NET [6—12]. НГ экспрессируют на поверхностной мембране одновременно несколько классов FcR с различными структурными и функциональными свойствами [13]. Высокоаффинный FcγRI (CD64) — рецептор, способный связывать IgG1, IgG3 и IgG4

человека в мономерной форме, повышенная экспрессия которого имеет значительную диагностическую ценность при инфекционно-воспалительных заболеваниях [14, 15]. FcγRII (CD32), FcγRIII (CD16) — низкоаффинные рецепторы для IgG, которые связывают IgG1 и IgG3 в агрегированной форме. НГ конститутивно оснащены CD11b рецептором (Mac-1 или рецептор к компоненту комплемента CR3A) [16, 17]. Фагоцитарная и бактерицидная активность НГ находится в непосредственной зависимости от их фенотипических особенностей: количества и плотности функционально-значимых мембранных рецепторов, являющихся триггерными молекулами, запускающими процессы внутри- и внеклеточного киллинга бактерий [3, 6, 7, 18—20].

Несмотря на большой объем накопленной научной информации, изучение локальной и системной эффекторной функции НГ (фагоцитоз, формирование NET) в сопоставлении с особенностями фенотипа их функционально-значимых субпопуляций периферической крови (ПК) у пациентов с нетипично протекающими гнойными инфекциями кожи и подкожно-жировой клетчатки практически не проводилось и представляет, с нашей точки зрения, несомненный интерес.

Цель исследования: оценить локальную и системную эффекторную функцию нейтрофильных гранулоцитов (фагоцитоз, формирование NET) с уточнением особенностей фенотипа функционально-значимых субпопуляции CD64⁻CD16⁺CD32⁺CD11b⁺, CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ и CD64⁻CD16⁺CD32⁻CD11b⁺ в периферической крови у детей с малыми гнойными инфекциями мягких тканей.

Материалы и методы

В 60 образцах ПК детей 5—9 лет на 2—3 день развития острого гнойного процесса мягких тканей (абсцессы, флегмоны) — малая гнойная инфекция (МГИ), до хирургического вмешательства (группа исследования 1) и в 17 образцах ПК условно-здоровых детей (группа сравнения) проведена оценка фагоцитарной функции НГ ПК (с использованием *S.aureus* штамм 209); в мазках-отпечатках, взятых из локального очага гнойного воспаления (группа исследования 1), проведена оценка фагоцитарной функции НГ по показателям: % ФАН, ФЧ, ФИ — характеризующим функции захвата бактериального антигена (БАГ), % П, ИП — переваривающую активность клеток, кроме того, в мазках-отпечатках раневого отделяемого и ПК исследована способность НГ образовывать NET. Параллельно в группе исследования 1 и группе сравнения методом проточной цитометрии (CYTOMICS FC500, Beckman Coulter, США), оценивали: % НГ ПК, несущих CD64, CD16, CD32, CD11b, и плотность экспрессии молекул (MFI). Статистическую обработку данных проводили в программном пакете Microsoft Exel 2016 и Stat Plus 2010. Для сравнения групп использовали непараметрические критерии: медиану (Me) и интерквартильный размах (Q₁; Q₃), U-критерий Манна-Уитни и критерий Вилкоксона. Различия полагали статистически значимым при $p < 0,05$. У родителей детей было получено информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013).

Результаты

При исследовании образцов крови детей с МГИ выявлено незначительное повышение общего количества лейкоцитов в ПК до 8,33 (7,4; 9,07) $\times 10^9$ /л против 6,35 (5,15; 7,4) $\times 10^9$ /л в соответствующей по возрасту группе сравнения 2 ($p > 0,05$) и не меняющееся относительное количество НГ — 47,5 (39,5; 51,5) % против 47,0 (46,0; 58,5) % в группе сравнения, количество палочкоядерных форм НГ не отличалось от показателей условно-здоровых детей и не отражало наличие воспалительной реакции (Рис. 1).

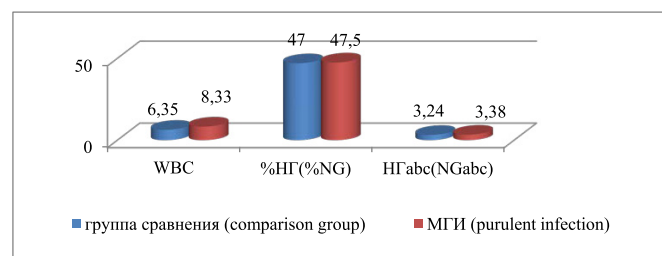


Рис. 1. Содержание общего числа лейкоцитов и количества нейтрофильных гранулоцитов периферической крови у детей с острыми гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей 5-9 лет

Fig. 1. The content of leukocytes and neutrophilic granulocytes in peripheral blood in 5-9 years old children with small purulent infections of soft tissues

Кроме того, обнаружено, что показатели фагоцитарной функции НГ в ПК детей с МГИ статистически значимо не отличались от показателей группы сравнения, что также свидетельствовало об отсутствии активации и блокаде ответа на инфекционный процесс (Рис. 2).

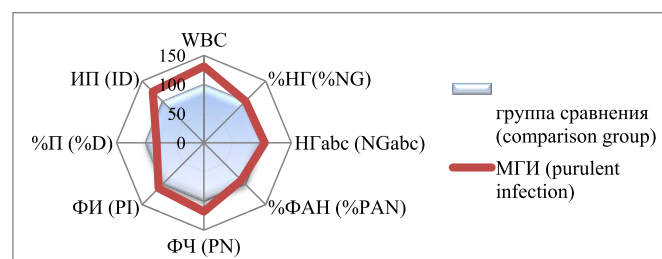


Рис. 2. Особенности фагоцитарной функции НГ у детей с острыми гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей в крови (% от группы сравнения)

Fig. 2. Features of the phagocytic function of NG in blood in children with acute small purulent infections of soft tissues (% from comparison group)

Так, количество активно фагоцитирующих НГ (%ФАН) составило 50 (46,5; 60,1)% против 55 (50,0; 57,0) % в группе сравнения ($p > 0,05$), показатели, характеризующие процессы захвата БАГ – ФЧ 4,84 (4,1; 7,05) против 4,1 (3,71; 5,7) ($p > 0,05$); ФИ 2,71 (1,78; 3,73) против 2,46 (1,77; 3,25) в группе сравнения. На этом фоне отмечалось снижение % П – 57,5 (51,4; 67,7) % против 62,64 (57,9; 62,92) % в группе сравнения при незначительном повышении ИП 1,95 (1,5; 2,8) против 1,57 (1,34; 1,88) в группе сравнения ($p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$) (Рис. 2). Следует отметить, что при изучении образцов ПК не выявлено способности НГ к спонтанному и индуцированному формированию NET, как у условно-здоровых детей, так и детей с МГИ.

При исследовании морфологической картины в мазках-отпечатках установлено, что на 2–3 сутки острого гнойного процесса НГ составляют основную долю клеток, в исследуемом материале раневого экссудата. Так, выявлено, что при МГИ реализация бактерицидного потенциала НГ, пришедших в очаг воспаления, суммарно осуществляется как минимум

2 механизмами – фагоцитозом и формированием NET. При этом НГ только в 35,7 (29,7; 36,8)% активно фагоцитировали *S.epidermidis*, *S.aureus*, в 21,3 (14,7; 31,9)% НГ сформировали четко визуализированные NET, при этом 15,5 (10,7; 22,4)% клеток приходилось на долю погибших – «отработавших НГ», которые уже находились в состоянии некротических изменений или апоптоза. Отмечено, что 26,4 (18,9; 29,3)% НГ экссудата/гноя были неактивными, полагаем, – дефектно функционирующими, т.к. они никак не реагировали на присутствие БАГ.

Анализ фагоцитарной активности НГ в реализации локального иммунного ответа продемонстрировал, что в мазках-отпечатках %НГ, участвующих в фагоцитозе, был в 1,4 раза ниже, чем в ПК. Так, %ФАН составил лишь 37,5 (20; 39)%, со снижением функции захвата – ФЧ 3,45 (2,6; 4,3), ФИ 1,13 (0,69; 1,3), в то же время на этом фоне (снижение % активно фагоцитирующих клеток и объема захваченных бактерий) отмечена полноценность переваривания – %П составил 66,1 (62,3; 66,3)%, ИП – 0,7 (0,4; 0,77) ($p < 0,05$) (Рис. 3).

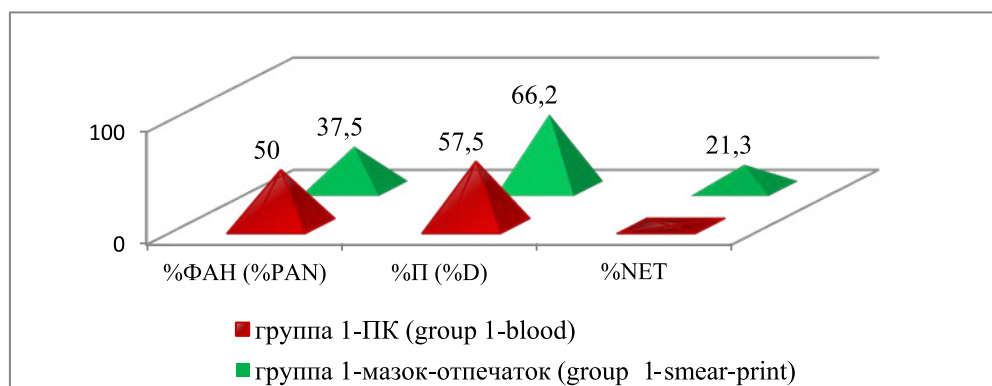


Рис. 3. Микробицидная функция нейтрофильных гранулоцитов (фагоцитоз, NET) у детей с острыми гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей (Группа 1)

Fig. 3. Microbicidal function of neutrophilic granulocytes (phagocytosis, NET) in children with acute small purulent infections of soft tissue (Group 1)

В ходе исследований, позволяющих оценить варианты одновременного несения рецепторов CD64, CD16, CD32, CD11b на поверхностной мембране НГ, установлено, что у условно-здоровых детей 5–9 лет в ПК выявляется мажорная субпопуляция НГ CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ и 2 минорные субпопуляции: CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺НГ и CD64⁺CD16⁺CD32⁻CD11b⁺НГ (Рис. 4). У детей

исследуемой группы с МГИ отмечалось значительное снижение в ПК процентного содержания НГ мажорной субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ по сравнению с количеством у условно-здоровых детей в 1,5 раза ($p < 0,05$). В то же время было значительно (в 15 раз) выше количество НГ с фенотипами CD64⁺CD16⁺CD32⁻CD11b⁺НГ ($p < 0,05$) и в 3,5 раза CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺НГ ($p < 0,05$) (Рис. 4).

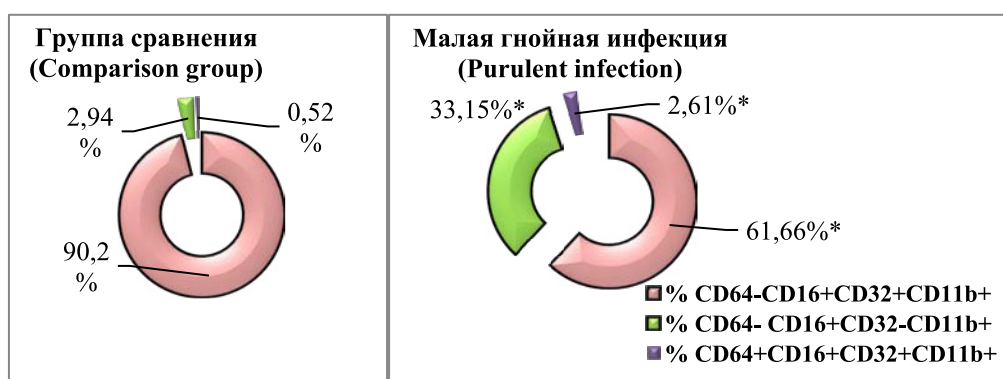


Рис. 4. Субпопуляции нейтрофильных гранулоцитов у условно здоровых детей и детей с острыми гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей 5–9 лет (% от группы сравнения)

Fig. 4. Subpopulations of neutrophilic granulocytes in conditionally healthy children and children with acute small purulent infections of the soft tissues of 5–9 years old (% from the comparison group)

Примечание: * – различия показателей детей 5–9 лет с малой гнойной инфекцией (МГИ) по сравнению с условно-здоровыми детьми 5–9 лет (группа сравнения), $p < 0,05$.

Note: * – differences are significant between study group and comparison group, $p < 0,05$.

Установлено, что у детей 5–9 лет группы сравнения субпопуляция $CD64^{-}CD16^{+}CD32^{+}CD11b^{+}$ НГ составляет 90,24 (89,9; 96,8)%, в то время как при МГИ количество НГ этой субпопуляции в 1,46 раз меньше – 61,66 (59,7; 76,8)% ($p < 0,05$) (Рис. 5) При этом выявлено, при МГИ происходит трансформация фенотипа в $CD64^{-}CD16^{mid}CD32^{dim}CD11b^{bright}$ НГ по сравнению с фенотипом группы здорового контроля – $CD64^{-}CD16^{mid}CD32^{dim}CD11b^{dim}$. Отмечено, что при МГИ MFI CD11b был выше в 3,5 раза ($p < 0,05$) и составил 60,89 (54,5; 67,73) против 17,28 (14,28; 19,88) у здоровых детей ($p < 0,05$), при этом MFI CD32, MFI CD16 не отличались от группы сравнения ($p > 0,05$) (Рис. 5).

Количество НГ минорной субпопуляции $CD64^{+}CD16^{+}CD32^{+}CD11b^{+}$ НГ, составившее у здоровых детей 5–9 лет всего 0,52 (0,28; 1,30)%, при МГИ было значительно повышено – в 5 раз – до 2,61 (1,57; 4,05)% ($p < 0,05$). При этом наблюдалось усиление экспрессии в 3 раза CD16 рецепторов 111,20 (87,35; 120,11) против 37,37 (28,87; 42,80) в контроле ($p < 0,05$) и CD11b до 78,69 (52,0; 87,90) по сравнению с 25,79 (16,18; 30,42) у здоровых детей ($p < 0,05$). При этом MFI CD64 и MFI CD32 в этой субпопуляции

у условно-здоровых детей и пациентов с МГИ статистически значимо не отличались (Рис. 5). Такая трансформация приводила к изменению фенотипа $CD64^{dim}CD16^{dim}CD32^{mid}CD11b^{dim}$ НГ, регистрируемого в контрольной группе сравнения, на активированный фенотип $CD64^{dim}CD16^{bright}CD32^{mid}CD11b^{bright}$ при МГИ.

Особый интерес, с нашей точки зрения, представляет минорная субпопуляция $CD64^{-}CD16^{+}CD32^{-}CD11b^{+}$ НГ, которая присутствует в ПК условно-здоровых детей 5–9 лет в количестве 2,94 (2,15; 3,54)% и значительно увеличивается до 33,15 (24,45; 41,85)% при МГИ, что в 15 раз выше показателей группы сравнения ($p < 0,05$). При этом субпопуляция имеет высокое оснащение CD16, сопоставимое с показателями MFI мажорной субпопуляции группы сравнения (Рис. 5). Отсутствие мембранного рецептора CD32 может быть связано как с врожденным дефектом его экспрессии, так и с блокировкой экспрессии или шеддингом. При этом при МГИ компенсаторно в 8 раз увеличивается MFI CD11b до 49,32 (31,49; 76,56) ($p < 0,05$) против MFI 6,07 (5,88; 11,80) в группе сравнения ($p < 0,05$).

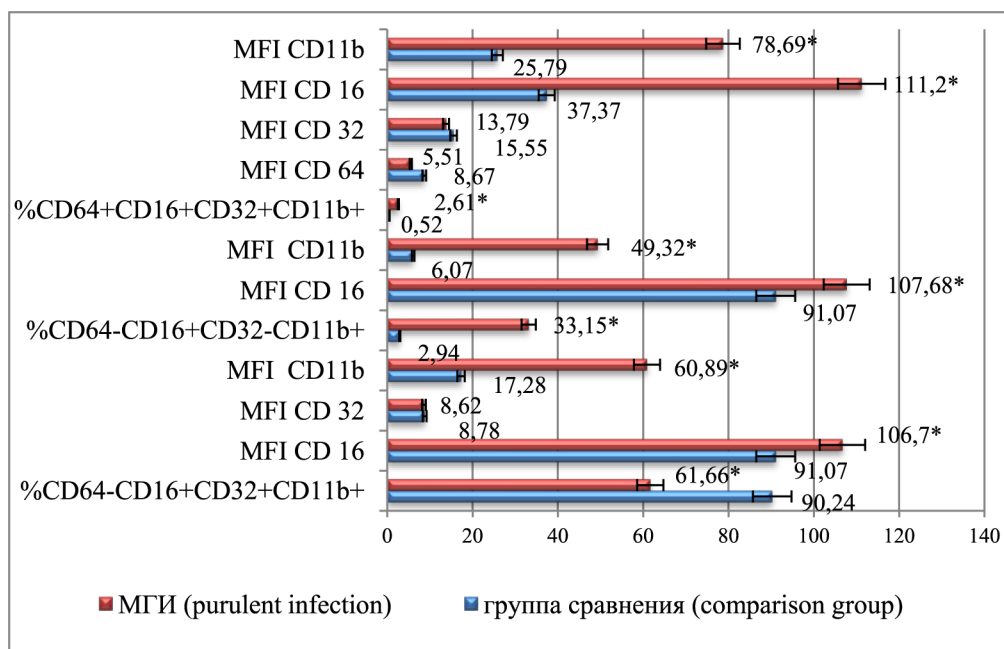


Рис. 5. Субпопуляции и фенотипические особенности нейтрофильных гранулоцитов у условно здоровых детей и детей с малой гнойной инфекции 5–9 лет

Fig. 5. Subpopulation and phenotype features of neutrophilic granulocytes of healthy children and children with small purulent infection

Примечание: * – различия показателей детей с малой гнойной инфекцией (МГИ) по сравнению с условно-здоровыми детьми 5–9 лет, $p < 0,05$.

Note: * – differences are significant between study group and comparison group, $p < 0,05$.

Заключение

Проведено оригинальное исследование, в котором были изучены особенности системной и локальной эффекторной функции НГ с параллельной оценкой состояния трансформированного фенотипа 3-х функционально значимых субпопуляций одной мажорной – $CD64^-CD16^+CD32^+CD11b^+$ и двух минорных субпопуляций $CD64^+CD16^+CD32^+CD11b^+$ НГ и $CD64^-CD16^+CD32^-CD11b^+$ НГ у детей, страдающих МГИ. При оценке системной эффекторной функции НГ ПК выявлено неадекватное реагирование клеток на БАГ в реакции фагоцитоза у пациентов с МГИ. При исследовании эффекторной функции локального пула НГ в мазках-отпечатках гнойного экссудата установлены дефекты процесса фагоцитоза, фагоцитировало только 35,7% НГ, имелось на-

рушение внутриклеточной киллинговой активности в сочетании с дефектом внеклеточной киллинговой активности – низким уровнем формирования NET (21,3%). При этом отмечено 26,4% неактивных НГ.

Таким образом, у пациентов с МГИ имеют место дефекты системной и локальной эффекторной функций НГ. Нарушения системной и локальной эффекторных функций НГ были ассоциированы с негативной трансформацией трех функционально значимых субпопуляций НГ ПК, оснащенных рецепторами, участвующими в реализации фагоцитарной функции клеток. Так, продемонстрировано значительное увеличение субпопуляции НГ с негативно трансформированным фенотипом $CD64^-CD16^+CD32^-CD11b^+$. Отсутствие адекватного возрастания уровня НГ с рецептором CD64 в субпо-

пуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺НГ, и отсутствие экспрессии мембранных молекул CD64 и CD32 в субпопуляции CD64⁻CD16⁺CD32⁻CD11b⁺НГ предположительно является причиной неадекватного включения НГ в реализацию процессов фагоцитоза и воспаления, что и способствует возникновению нетипично протекающих МГИ у детей.

Выводы

Неэффективная работа НГ, выявленная как на системном, так и на локальном уровне при МГИ, обусловлена, по нашему мнению, появлением негативно трансформированной мажорной и неполноценно функционирующих минорных субпопуляций, значительное увеличение которых при МГИ является неблагоприятным прогностическим фактором.

Библиографический список

1. *Сепиашвили Р.И.* Физиология иммунной системы. Москва: Медицина. Здоровье. 2019. 360 с.
2. *Долгушин И.И.* Нейтрофильные гранулоциты: новые лица старых знакомых. Бюллетень сибирской медицины. 2019. Т. 18. № 1. С. 30—37.
3. *Yang F., Feng C., Zhang X., Lu J., Zhao Y.* The diverse biological functions of neutrophils, beyond the defense against infections. *Inflammation*. 2017. V. 40. P. 311—323.
4. *Mantovani A., Cassatella M.C., Costantini C., Jaillon S.* Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nature Reviews Immunology*. 2011. V. 11. P. 519—531.
5. *Yang H., Biermann M.H., Brauner J.M., Liu Y., Zhao Y., Herrmann M.* New insights into neutrophil extracellular traps: mechanisms of formation and role in inflammation. *Front. Immunol*. 2016. V. 7. P. 302.
6. *Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Ковалева С.В., Евглевский А.А., Нгуен Т.З.Л.* / Новый взгляд на нейтрофильные гранулоциты: переосмысление старых догм (Часть 2). *Инфекция и иммунитет*. 2018. Т. 8. № 1. С. 7—18.
7. *Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Ковалева С.В., Тараканов В.А., Ломтатидзе Л.В., Колесникова Н.В., Русинова Т.В., Евглевский А.А.* Нейтрофильные гранулоциты: отражение в зеркале современных представлений. Capricorn Publishing, UK, USA, Moscow. 2018. 338 с.
8. *Beysrau M., Bodkin J.V., Nourshargh S.* Neutrophil heterogeneity in health and disease: a revitalized avenue in inflammation and immunity. *Open Biol*. 2012. V.2. P. 120—134.
9. *Scapini P., Marini O., Tecchio C., Cassatella M.A.* Human neutrophils in the saga of cellular heterogeneity: insights and open questions. *Immunol. Rev*. 2016. V.273. № 1. P. 48—60.
10. *Garley M., Jabłońska E.* Heterogeneity among neutrophils // *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*. 2018. V.66. № 1. P. 21—30.
11. *Cortjens B., Ingelse S.A., Calis J.C., Vlaar A.P., Koenderman L., Bem R.A., van Woensel J.B.* Neutrophil subset responses in infants with severe viral respiratory infection. *Clinical immunology*. 2017. V. 176. P. 100—106.
12. *Silvestre-Roig C., Hidalgo A., Soehnlein O.* Neutrophil heterogeneity: implications for homeostasis and pathogenesis. *Blood*. 2016. V. 127. P. 2173—2181.
13. *Bournazos S., Wang T., Ravetch J.V.* The role and function of Fcγ receptors on myeloid cells. *Microbiology spectrum*. 2016. V. 4. № 6. P. 10.
14. *Yin W.P., Li J.B., Zheng X. F, An L., Shao H., Li C.S.* Effect of neutrophil CD64 for diagnosing sepsis in emergency department. *World journal of emergency medicine*. 2020. V. 11. № 2. P. 79—86.
15. *El-Madbouly A.A., El Sehemawy A.A., Eldesoky N.A., Abd Elgalil H.M., Ahmed A.M.* Utility of presepsin, soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1, and neutrophil CD64 for early detection of neonatal sepsis. *Infect Drug Resist*. 2019. V. 12. P. 311—319.
16. *Metelitsa L.S., Gillies S.D., Super M., Shimada H., Reynolds C.P., Seeger R.C.* Antidisialogangliosid/granulocyte macrophage — colony-stimulating factor fusion protein facilitates neutrophil antibody-dependent cellular cytotoxicity and depends on FcγRII (CD32) and Mac-1 (CD11b/CD18) for enhanced effector cell adhesion and azurophil granule exocytosis. *Blood*. 2002. V. 99. № 11. P. 4166—4173.
17. *Lau D., Mollnau H., Eiserich J.P., Freeman B.A., Daiber A., Gehling U.M., Brümmer J., Rudolph V., Münzel T., Heitzer T., Meinertz T., Baldus S.* Myeloperoxidase mediates neutrophil activation by association with CD11b/CD18 integrins. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2005. V. 102. № 2. P. 431—436.
18. *Киселева Е.П.* Новые представления о противоионфекционном иммунитете. *Инфекция и иммунитет*. 2011. Т. 1. № 1. С. 9—14.
19. *Elghetany M.T.* Surface antigen changes during normal neutrophilic development: a critical review. *Blood Cells Mol. Dis*. 2002. V. 28. № 2. P. 260—274.
20. *Fortunati E., Kazemier K.M., Grutters J.C., Koenderman L., Van Den Bosch V.J.* Human neutrophils switch to an activated phenotype after homing to the lung irrespective of inflammatory disease. *Clin. Exp. Immunol*. 2009; 155: 559—566.

References

1. *Sepiashvili R.I.* *Physiology of the immune system*. Moscow: Medicine — Health, 2019. 360 p. (In Russ.)
2. *Dolgushin I.I.* Neutrophil granulocytes: new faces of old acquaintances. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019;18(1): 30—7. (In Russ.)
3. *Yang F., Feng C., Zhang X., Lu J., Zhao Y.* The diverse biological functions of neutrophils, beyond the defense against infections. *Inflammation*. 2017;40: 311—23.
4. *Mantovani A., Cassatella M.C., Costantini C., Jaillon S.* Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nature Reviews Immunology*. 2011;11: 519—31.

5. Yang H., Biermann M.H., Brauner J.M., Liu Y., Zhao Y., Herrmann M. New insights into neutrophil extracellular traps: mechanisms of formation and role in inflammation. *Front. Immunol.* 2016; 7:302.
6. Nesterova I.V., Kolesnikova N.V., Chudilova G.A., Lomtadidze L.V., Kovaleva S.V., Evglevsky A.A., Nguyen T.Z.L. A new look at neutrophilic granulocytes: rethinking old dogmas. (Part 2). *Infection and immunity.* 2017; 7(3): 219—30. (In Russ.)
7. Nesterova I.V., Chudilova G.A., Kovaleva S.V., Tarakanov V.A., Lomtadidze L.V., Kolesnikova N.V., Rusinova T.V., Yevglevsky A.A. *Neutrophilic granulocytes: reflection in the mirror of modern ideas.* Capricorn Publishing, UK, USA, Moscow, 2018. 338 p. (In Russ.)
8. Beyrau M., Bodkin J.V., Nourshargh S. Neutrophil heterogeneity in health and disease: a revitalized avenue in inflammation and immunity. *Open Biol.* 2012;2:120—34.
9. Scapini P., Marini O., Tecchio C., Cassatella M.A. Human neutrophils in the saga of cellular heterogeneity: insights and open questions. *Immunol. Rev.* 2016; 273(1):48—60.
10. Garley M., Jabłońska E. Heterogeneity among neutrophils. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz).* 2018; 66(1):21—30.
11. Cortjens B., Ingelse S.A., Calis J.C., Vlaar A.P., Koenderman L., Bem R.A., van Woensel J.B. Neutrophil subset responses in infants with severe viral respiratory infection. *Clinical immunology.* 2017; 176: 100—106.
12. Silvestre-Roig C., Hidalgo A., Soehnlein O. Neutrophil heterogeneity: implications for homeostasis and pathogenesis. *Blood.* 2016; 127: 2173—81.
13. Bournazos S., Wang T., Ravetch J.V. The role and function of Fcγ receptors on myeloid cells. *Microbiology spectrum.* 2016; 4(6):10.
14. Yin W. P., Li J.B., Zheng X.F., An L., Shao H., Li C.S. Effect of neutrophil CD64 for diagnosing sepsis in emergency department. *World journal of emergency medicine.* 2020;11(2): 79—86.
15. El-Madbouly A.A., El Sehemawy A.A., Eldesoky N.A., Abd Elgalil H.M., Ahmed A.M. Utility of presepsin, soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1, and neutrophil CD64 for early detection of neonatal sepsis. *Infect. Drug Resist.* 2019;12: 311—19.
16. Metelitsa L.S., Gillies S.D., Super M., Shimada H., Reynolds C.P., Seeger R.C. Antidialogangliosid/granulocyte macrophage — colony-stimulating factor fusion protein facilitates neutrophil antibody-dependent cellular cytotoxicity and depends on FcγRII (CD32) and Mac-1 (CD11b/CD18) for enhanced effector cell adhesion and azurophil granule exocytosis. *Blood.* 2002; 99 (11): 4166—73
17. Lau D., Mollnau H., Eiserich J.P., Freeman B.A., Daiber A., Gehling U.M., Brümmer J., Rudolph V., Münzel T., Heitzer T., Meinertz T., Baldus S. Myeloperoxidase mediates neutrophil activation by association with CD11b/CD18 integrins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005; 102(2): 431—6.
18. Kiseleva E.P. New ideas on anti-infectious immunity. *Infection and immunity.* 2011;1(1): 9—14. (In Russ.)
19. Elghetany M.T. Surface antigen changes during normal neutrophilic development: a critical review. *Blood Cells Mol. Dis.* 2002; 28(2): 260—74.
20. Fortunati E., Kazemier K.M., Grutters J.C., Koenderman L., Van Den Bosch V.J. Human neutrophils switch to an activated phenotype after homing to the lung irrespective of inflammatory disease. *Clin. Exp. Immunol.* 2009; 155:559—66.

Ответственный за переписку: Чудилова Галина Анатольевна — доцент, кандидат биологических наук, Кубанский государственный медицинский университет, 350063, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия.
E-mail: chudilova2015@yandex.ru

Чудилова Г.А. SPIN: 2092—6412, ORCID: 0000—0001—8005—9325
Нестерова И.В. SPIN: 4714—2488, ORCID: 0000—0002—5339—4504
Русинова Т.В. SPIN: 9591—0848, ORCID: 0000—0003—2962—3212
Ковалева С.В. SPIN: 8289—5342, ORCID: 0000—0002—9604—5806
Павленко В.Н. SPIN: 4499—9021, ORCID: 0000—0002—1912—2038
Тараканов В.А. SPIN: 5622—1496, ORCID: 0000—0001—8654—1454
Барова Н.К. SPIN: 5365—0960

Corresponding author: Chudilova G.A. — Associate Professor, PhD, Kuban State Medical University, 350063, ul. Mitrophana Sedina, 4, Krasnodar, Russia, Email: chudilova2015@yandex.ru

Chudilova G.A. SPIN: 2092—6412, ORCID: 0000—0001—8005—9325
Nesterova I.V. SPIN: 4714—2488, ORCID: 0000—0002—5339—4504
Kovaleva S.V. SPIN: 8289—5342, ORCID: 0000—0002—9604—5806
Rusinova T.V. SPIN: 9591—0848, ORCID: 0000—0003—2962—3212
Pavlenko V.N. SPIN: 4499—9021, ORCID: 0000—0002—1912—2038
Tarakanov V.A. SPIN: 5622—1496, ORCID: 0000—0001—8654—1454
Barova N.K. SPIN: 5365—0960