

ИЗМЕНЕНИЕ СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА И ФАГОЦИТАРНОЙ АКТИВНОСТИ МОНОЦИТОВ У ДЕТЕЙ С ИНФЕКЦИОННЫМ МОНОНУКЛЕОЗОМ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ GM-CSF *IN VITRO*



А.А. Савченко¹, Г.П. Мартынова², Л.А. Иккес², А.Г. Борисов¹, И.В. Кудрявцев^{3,4}, В.Д. Беленюк¹

¹ ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «НИИ медицинских проблем Севера», г. Красноярск, Россия

² ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск, Россия

³ ФГБНУ НИИ экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФГАОУ ВПО Дальневосточный федеральный университет, г. Владивосток, Россия.

Резюме. Целью исследования явилось изучение особенностей изменения субпопуляционного состава моноцитов и их фагоцитарной активности у детей с инфекционным мононуклеозом (ИМ) при воздействии гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) *in vitro*. Обследовано 84 ребенка в возрасте от 3 до 11 лет с инфекцией вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ). Диагноз ВЭБ-инфекции ставился на основе клинических признаков ИМ, положительного теста на ДНК ВЭБ в лимфоцитах крови и результатов ИФА-тестов (ВЭБ-VCAIgM (+), ВЭБ-EA-DiG (+)). Контрольную группу составили 40 практически здоровых детей аналогичного возрастного диапазона. Моноциты получали стандартным методом адгезии к пластику из мононуклеарных клеток, выделенных из гепаринизированной венозной крови центрифугированием в градиенте плотности. Выделенные моноциты разделяли на две пробы: контрольная (без GM-CSF) и опытная (50 нг GM-CSF на 1 мл клеточной суспензии). Определение субпопуляционного состава и фагоцитарной активности моноцитов в обеих пробах осуществляли методами проточной цитометрии после инкубации в течение 1 часа при температуре 37°C в CO₂-инкубаторе. Обнаружено, что у детей на фоне развития ИМ меняется субпопуляционный состав моноцитов в крови и нарушается их фагоцитарная активность. Изменения субпопуляционного состава моноцитов на фоне острого ИМ не зависели от возрастной группы детей (3–6 и 7–11 лет), характеризовались повышением количества провоспалительных (промежуточных) моноцитов и снижением содержания противовоспалительных (неклассических) моноцитов. Особенности нарушения фагоцитарной активности моноцитов у детей с ИМ зависели от возраста. У больных 3–6 лет снижена фагоцитарная активность всех субпопуляций моноцитов, тогда как у детей с ИМ 7–11 лет понижена фагоцитарная активность промежуточных и неклассических моноцитов. При воздействии GM-CSF *in vitro* на моноциты у больных ИМ независимо от возраста значительно повышается уровень противовоспалительных моноцитов,

Адрес для переписки:

Кудрявцев Игорь Владимирович
197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12,
ФГБНУ Институт экспериментальной медицины.
Тел.: 8 (812) 234-29-29.
E-mail: igorek1981@yandex.ru

Contacts:

Igor V. Kudryavtsev
197376, Russian Federation, St. Petersburg,
Academician Pavlov str., 12, Institute of Experimental Medicine.
Phone: +7 (812) 234-29-29.
E-mail: igorek1981@yandex.ru

Для цитирования:

Савченко А.А., Мартынова Г.П., Иккес Л.А., Борисов А.Г., Кудрявцев И.В., Беленюк В.Д. Изменение субпопуляционного состава и фагоцитарной активности моноцитов у детей с инфекционным мононуклеозом при воздействии GM-CSF *in vitro* // Инфекция и иммунитет. 2023. Т. 13, № 3. С. 446–456. doi: 10.15789/2220-7619-CII-4666

Citation:

Savchenko A.A., Martynova G.P., Ikkes L.A., Borisov A.G., Kudryavcev I.V., Belenjuk V.D. Changes in *in vitro* GM-CSF-exposed monocyte subset composition and phagocytic activity in children with infectious mononucleosis // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2023, vol. 13, no. 3, pp. 446–456. doi: 10.15789/2220-7619-CII-4666

в то время как фагоцитарная активность клеток меняется слабее. У детей 3–6 лет после инкубации с GM-CSF повышается фагоцитарная число для классических моноцитов, тогда как фагоцитарный индекс данной фракции моноцитов остается без изменений. У больных ИМ 7–11 лет также только у классических моноцитов повышается уровень фагоцитарного индекса. Приведенные результаты определяют научную и клиническую ценность изучения механизмов влияния GM-CSF на клетки иммунной системы и доказывают, что данный цитокин может быть использован в новой иммунотерапевтической стратегии лечения ИМ.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, возраст детей, моноциты, субпопуляции, фагоцитарная активность.

CHANGES IN *IN VITRO* GM-CSF-EXPOSED MONOCYTE SUBSET COMPOSITION AND PHAGOCYtic ACTIVITY IN CHILDREN WITH INFECTIOUS MONONUCLEOSIS

Savchenko A.A.^a, Martynova G.P.^b, Ikkes L.A.^b, Borisov A.G.^a, Kudryavcev I.V.^{c,d}, Belenjuk V.D.^a

^a Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation

^b Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russian Federation

^c Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

^d Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation

Abstract. The aim of the study was to investigate the features of changes in the monocytes subset composition and phagocytic activity in children with infectious mononucleosis (IM) exposed to granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) *in vitro*. We examined 84 children aged 3 to 11 years with Epstein–Barr virus (EBV) infection diagnosed by clinical signs, positive EBV DNA test in blood lymphocytes and ELISA data (EBV-VCAIgM (+), EBV-EA-DIgG (+)). The control group consisted of 40 apparently healthy age-matched children. Monocytes were obtained by the standard method on adhesion to plastic from mononuclear cells isolated from heparinized venous blood by density gradient centrifugation. The isolated monocytes were divided into two samples: control (without GM-CSF) and experimental (50 ng of GM-CSF per 1 ml of cell suspension). The monocyte subset composition and phagocytic activity in both samples were measured by flow cytometry after 1-hour incubation at 37°C in a CO₂-incubator. It was found that in children with progressing IM, the blood monocyte subpopulation composition changes and their phagocytic activity is impaired. It was found that the subset composition and phagocytic activity of the blood monocytes changed in children during development of IM. Changes in the subset composition of monocytes in acute IM did not depend on the age group of children (3–6 and 7–11 years) and were characterized by increased number of pro-inflammatory (intermediate) monocytes and decreased level of anti-inflammatory (non-classical) monocytes. Features of altered monocyte phagocytic activity in children with IM depended on age. The phagocytic activity of all three monocyte subsets was reduced in children with IM 3–6 years old while children with IM 7–11 years old had reduced phagocytic activity only in intermediate and non-classical monocytes. The effect of GM-CSF *in vitro* on monocytes in patients with IM, regardless of the age of children, led to significantly increased level of anti-inflammatory monocytes while the phagocytic activity of cells changed less. An increase in the phagocytic number for classical monocytes after incubation with GM-CSF *in vitro* was noted in children with IM at the age of 3–6 years while the phagocytic index of this fraction of monocytes remained unchanged. The level of the phagocytic index increased only in classical monocytes of children with IM aged 7–11 years. The presented results determine the scientific and clinical value of studying the mechanisms of the effect of GM-CSF on cells of the immune system and prove that this cytokine can be used in a new immunotherapeutic strategy for the treatment of IM.

Key words: infectious mononucleosis, age of children, monocytes, subpopulations, phagocytic activity.

Введение

Исследования, связанные с механизмами регуляции иммунных процессов при вирусных инфекциях, постоянно привлекают пристальное внимание [1, 22]. Это связано с необходимостью понимания фундаментальных процессов иммунных реакций, определяющих быструю и полную элиминацию вируса, что позволит разрабатывать новые методы лечения вирусных инфекций. Одним из таких заболеваний является инфекционный мононуклеоз (ИМ). На современном этапе, ИМ остается одной из актуальных проблем педиатрии и дет-

ской инфектологии. В последнее десятилетие отмечается тенденция к росту заболеваемости, и ИМ входит в рейтинг инфекционных болезней, представляющих наибольшую экономическую значимость (в 2020 г. экономический ущерб составил 2 299 817,4 тыс. рублей), причем в возрастной структуре ИМ преобладают дети до 14 лет, составляя 72,8–76,9% [3, 6, 7].

В настоящее время отсутствует единая концепция патогенеза ИМ. В основе патогенетических изменений при данном заболевании лежит лимфопролиферативный процесс, следствием которого является увеличение размеров периферических органов иммунной

системы и количества различных субпопуляций лимфоцитов в крови [32, 40]. Так, особенностью Эпштейна–Барр вируса (ВЭБ) является его свойство стимулировать инфицированные В-лимфоциты к неопределенно долгой пролиферации, отмечена активация регуляторных Т-клеток, что тормозит пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов [3, 10, 43].

Моноциты являются клетками врожденного иммунитета, которые осуществляют важные функции в иммунопатогенезе вирусных инфекций. Доказано участие моноцитов в механизмах системного воспалительного ответа, развивающегося на фоне инфекционного процесса [17, 27, 39]. Моноциты также принимают участие в механизмах регуляции иммунных процессов при вирусных инфекциях [1, 15, 23]. Иммунорегуляторными факторами моноцитов являются цитокины, а также активные формы азота и кислорода, которые интенсивно продуцируются клетками при их активации. [19, 20, 38]. Важным фактором иммунопатогенеза вирусных инфекций является то, что активированные моноциты мигрируют в ткань и дифференцируются в макрофаги и дендритные клетки, которые помимо эффекторных функций являются регуляторными и антигенпрезентирующими клетками и способны индуцировать развитие адаптивного иммунного ответа [14, 21, 25].

Исходя из уровней экспрессии молекул CD14 и CD16, моноциты делятся на три субпопуляции. Клетки, экспрессирующие только высокоаффинный рецептор к бактериальному липополисахариду и липополисахарид-связывающим белкам (корцептор к TLR4, CD14) и не экспрессирующие низкоаффинный рецептор для IgG (FcγRIII — CD16), определяются как классические моноциты (CD14⁺⁺CD16⁻, classical monocytes). Данная субпопуляция моноцитов принимает активное участие в процессах фагоцитоза, синтезирует провоспалительные цитокины [12, 37, 42]. Клетки, слабее экспрессирующие молекулу CD14, но также экспрессирующие CD16-антиген, классифицируются как неклассические моноциты (CD14⁺CD16⁺, non-classical monocytes). Данная фракция моноцитов является противовоспалительной, обладает высокой тропностью к эндотелию и миграционной активностью [11, 28, 30, 35]. Моноциты с фенотипом CD14⁺⁺CD16⁺ характеризуются как промежуточные (intermediate monocytes), обладают фагоцитарной активностью, способны процессировать и презентировать антигены, реализуют провоспалительную функцию [33].

Разработка новых подходов к терапии ИМ является одним из важнейших направлений современной медицины. Наиболее интересными в этой связи являются биологически активные регуляторные молекулы — цитокины, проду-

цируемые иммунокомпетентными клетками человека, обладающие выраженными плейотропными свойствами и участвующие в регуляции различных систем организма [1, 34]. К ним, в частности, относится гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (granulocyte macrophage-colony stimulating factor, GM-CSF), уже нашедший применение в клинической практике, в том числе при лечении лейкозов и лейкопений [9, 24]. Считается, что основные иммунологические эффекты GM-CSF связаны с его влиянием на клетки моноцит/макрофагального ряда. В литературе доминирует мнение, что GM-CSF является провоспалительным цитокином, который способствует миграции макрофагальных клеток на периферию и поддерживает активацию M1-макрофагов [24, 26].

Целью исследования явилось изучение особенностей изменения субпопуляционного состава моноцитов и их фагоцитарной активности у детей с ИМ при воздействии GM-CSF *in vitro*.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 84 ребенка в возрасте от 3 до 11 лет с ВЭБ-инфекцией, госпитализированных в инфекционное отделение КГБУЗ «Красноярская межрайонная детская клиническая больница № 1» г. Красноярск за период с 01.11.2019 г. по 09.06.2020 г. Критериями включения в исследование являлись: возраст пациентов мужского и женского пола от 3 до 6 лет и от 7 до 11 лет, диагноз ИМ средней и тяжелой степени. Критериями исключения из группы исследования явились больные с негладким течением ИМ (тяжелая нейтропения, тромбоцитопения и повышение аминотрансфераз более 5 норм), пациенты в возрасте до 3 лет и старше 11 лет, использование противовирусных и антибактериальных лекарственных средств, или препаратов, обладающих иммуномодулирующим действием в течение последних 14 дней, предшествующих поступлению в стационар, наличие другого инфекционного заболевания, перенесенного в течение последнего месяца перед включением пациента в исследование, а также его отказ от участия (отказ от подписания информированного согласия на участие в клиническом исследовании). Все наблюдаемые нами пациенты имели положительный тест на ДНК ВЭБ в лимфоцитах крови и серологические маркеры острой ВЭБ-инфекции (ВЭБ-VCAIgM (+), ВЭБ-EA-DIgG (+)). Контрольную группу составили 40 практически здоровых детей аналогичного возрастного диапазона.

Взятие крови для проведения исследований проводили утром натощак с 8 до 9 часов.

Мононуклеарные клетки выделяли из гепаринизированной венозной крови центрифугированием в градиенте плотности Histopaque®-1077 (Sigma-Aldrich, США) ($\rho = 1,077$). Моноциты выделяли путем адгезии к пластику (чашки Петри, ЗАО «Олданс», Россия) в среде RPMI-1640 в присутствии 10% аутологичной сыворотки. Выделенные моноциты разделяли на две пробы: контрольная (без GM-CSF) и опытная (50 нг GM-CSF на 1 мл клеточной суспензии). Определение субпопуляционного состава и фагоцитарной активности моноцитов в обеих пробах осуществляли после инкубации в течение 1 ч при температуре 37°C в CO₂-инкубаторе (Sanyo, Япония).

Субпопуляционный состав моноцитов и их фагоцитарную активность в обеих пробах исследовали методом проточной цитометрии с использованием прямой иммунофлуоресценции цельной периферической крови с моноклональными антителами (Beckman Coulter, США), меченных PE (phycoerythrin), ECD (phycoerythrin-Texas Red-X) и PC7 (phycoerythrin-сyanin 7) в следующей панели: CD14-PE/CD45-ECD/CD16-PC7. Распределение антител по каналам флуоресценции проводили в соответствии с принципами формирования панелей для многоцветных цитофлуориметрических исследований [2]. Пробоподготовку осуществляли по стандартной методике [18]. Анализ окрашенных клеток проводили на проточном цитофлуориметре Navios (Beckman Coulter, США) Центра коллективного пользования КНЦ СО РАН [41]. В каждой пробе анализировали не менее 50 000 моноцитов.

Для оценки фагоцитарной активности моноцитов использовали FITC-меченный (fluorescein isothiocyanate) стафилококковый белок А [4]. Конъюгацию выполняли следующим образом: к стафилококковому белку А (разведен в бикарбонатном буфере, pH = 9,0) добавляли FITC (предварительно растворяли в ДМСО до концентрации 1 мкг/мл), инкубировали в темноте в течение 1 ч, трижды отмывали и по стандарту мутности доводили концентрацию белка до 1 млн/мл. К 100 мкл гепаринизированной крови добавляли 10 мкл FITC-меченного белка А и инкубировали 30 мин при температуре 37°C. Лизис эритроцитов проводили по безотмывочной технологии с использованием реагента VersaLyse (Beckman Coulter, США). Для гашения адгезированного на поверхности моноцитов FITC-меченного белка А к суспензии клеток добавляли раствор трипанового синего (0,2 мг/мл). Анализ окрашенных клеток проводили на проточном цитофлуориметре Navios (Beckman Coulter, США) Центра коллективного пользования КНЦ СО РАН. В каждой пробе анализировали не менее 50 000 моноцитов. Подсчитывали процент флуоресцирующих

моноцитов (определяли как фагоцитарный индекс — ФИ) и средний уровень флуоресценции клеток (фагоцитарное число — ФЧ).

Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (Q₁ и Q₃). Достоверность различий между показателями независимых выборок (при сравнении показателей больных ИМ с контрольными значениями) оценивали по непараметрическому критерию Манна–Уитни (Mann–Whitney U test). Достоверность различий контрольных проб (без GM-CSF) с опытными пробами (с GM-CSF) определяли по критерию Вилкоксона (Wilcoxon matched pairs test). Статистический анализ осуществляли в пакете прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., 2007).

Результаты

У больных ИМ детей в возрасте 3–6 лет на фоне снижения абсолютного количества моноцитов в крови выявляются атипичные моноциты (табл. 1). При этом обнаружены изменения субпопуляционного состава моноцитов, которые выражаются в увеличении процентного содержания CD14⁺⁺CD16⁺ клеток, но при снижении количества CD14⁺CD16⁺-моноцитов по сравнению с контрольными значениями. После воздействия GM-CSF и в группе здоровых детей и у больных ИМ наблюдается понижение процентного уровня CD14⁺⁺CD16⁺ клеток. Причем у больных детей содержание моноцитов с данным фенотипом остается значительно выше по сравнению с уровнем, выявленным у детей контрольной группы. Кроме того, у детей с ИМ в возрасте 3–6 лет под влиянием GM-CSF отмечается повышение процентного количества CD14⁺CD16⁺-моноцитов относительно исходного уровня, что приводит к увеличению содержания этих клеток и относительно контрольных значений.

Абсолютное количество моноцитов в крови у детей с ИМ в возрасте 7–11 лет также понижено по сравнению с контрольными показателями (табл. 2). При этом в крови у больных данной возрастной группы обнаружены атипичные моноциты. Особенностью субпопуляционного состава моноцитов у детей с ИМ является увеличение процентного содержания CD14⁺⁺CD16⁺-клеток на фоне повышения уровня CD14⁺CD16⁺-моноцитов по сравнению с контрольными значениями. После инкубации моноцитов с GM-CSF у больных ИМ в возрасте 7–11 лет выявляется пониженный уровень CD14⁺⁺CD16⁺-клеток и более высокое содержание CD14⁺⁺CD16⁺- и CD14⁺CD16⁺-моноцитов по сравнению с контрольными значениями. Причем количество CD14⁺CD16⁺-клеток у де-

Таблица 1. Субпопуляционный состав моноцитов крови у детей с инфекционным мононуклеозом в возрасте 3–6 лет [Me (Q₁–Q₃)]Table 1. blood monocytes subset composition in 3–6 year-old children with infectious mononucleosis [Me (Q₁–Q₃)]

Показатели Parameters	Контрольная группа Control group	Больные ИМ Patients of IM	р
Моноциты, 10 ⁹ /л Monocytes, 10 ⁹ /L	1,06 (0,77–1,59)	0,45 (0,21–1,04)	0,028
Моноциты, % Monocytes, %	8,0 (6,0–11,0)	6,5 (4,0–10,0)	
Атипичные моноциты, 10 ⁹ /л Atypical monocytes, 10 ⁹ /L	0,0	1,57 (1,00–2,99)	< 0,001
Атипичные моноциты, % Atypical monocytes, %	0,0	12,5 (7,0–20,0)	< 0,001
Контроль/Control			
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁻ , %	71,93 (41,90–89,15)	83,66 (78,33–84,50)	
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁺ , %	4,39 (2,99–8,11)	9,23 (5,97–12,66)	0,011
CD14 ⁺ CD16 ⁺ , %	23,72 (15,33–44,76)	9,31 (2,92–9,37)	< 0,001
GM-CSF			
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁻ , %	88,86 (74,41–90,00)	78,34 (74,66–92,57)	
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁺ , %	1,28 (0,56–2,87) p = 0,038	4,78 (3,29–6,11) p = 0,045	0,003
CD14 ⁺ CD16 ⁺ , %	9,57 (7,81–18,29)	17,88 (11,25–48,04) p = 0,004	0,022

тей с ИМ значительно повышается под влиянием GM-CSF и по сравнению с исходными значениями.

При сравнении величин показателей количества моноцитов и их субпопуляционного состава в двух возрастных группах обнаружено, что у детей контрольной группы в возрасте 7–11 лет снижено процентное содержание CD14⁺⁺CD16⁻ и CD14⁺CD16⁺-моноцитов без GM-CSF (p = 0,018 и p = 0,034 соответственно)

(см. табл. 1 и 2). Различий в величинах данных показателей у детей с ИМ в зависимости от возраста не обнаружено.

При исследовании фагоцитарной активности моноцитов у больных ИМ 3–6 лет при отсутствии регуляторного воздействия для клеток с фенотипами CD14⁺⁺CD16⁻ и CD14⁺⁺CD16⁺ характерно снижение ФИ и ФЧ по сравнению с контрольными значениями (табл. 3). Кроме того, для моноцитов с фенотипом CD14⁺CD16⁺

Таблица 2. Субпопуляционный состав моноцитов крови у детей с инфекционным мононуклеозом в возрасте 7–11 лет [Me (Q₁–Q₃)]Table 2. blood monocyte subset composition in 7–11 year-old children with infectious mononucleosis [Me (Q₁–Q₃)]

Показатели Parameters	Контрольная группа Control group	Больные ИМ Patients with IM	р
Моноциты, 10 ⁹ /л Monocytes, 10 ⁹ /L	1,11 (0,49–1,71)	0,38 (0,16–0,74)	0,033
Моноциты, % Monocytes, %	8,0 (5,0–11,5)	6,0 (3,5–8,5)	
Атипичные моноциты, 10 ⁹ /л Atypical monocytes, 10 ⁹ /L	0,0	1,06 (0,11–2,79)	< 0,001
Атипичные моноциты, % Atypical monocytes, %	0,0	8,5 (1,0–19,5)	< 0,001
Контроль/Control			
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁻ , %	81,77 (78,87–88,84)	89,05 (78,06–90,90)	
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁺ , %	1,56 (0,81–3,76)	3,51 (2,25–15,16)	0,040
CD14 ⁺ CD16 ⁺ , %	15,82 (8,74–20,06)	6,68 (6,15–7,47)	0,009
GM-CSF			
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁻ , %	83,48 (78,39–92,80)	70,69 (51,55–79,11)	0,010
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁺ , %	1,50 (0,90–3,95)	5,46 (4,28–8,03)	0,004
CD14 ⁺ CD16 ⁺ , %	14,81 (5,82–20,69)	23,07 (19,64–40,06) p < 0,001	0,036

Таблица 3. Фагоцитарная активность моноцитов крови у детей с инфекционным мононуклеозом в возрасте 1–3 года [Me (Q₁–Q₃)]Table 3. Blood monocyte phagocytic activity in 1–3 year-old children with infectious mononucleosis [Me (Q₁–Q₃)]

Показатели Parameters	Контрольная группа Control group		Больные ИМ Patients with IM		p
	ФИ, % PI, %	ФЧ PN	ФИ, % PI, %	ФЧ PN	
Контроль/Control					
CD14⁺⁺CD16	81,18 (76,96–93,28)	3,75 (3,20–4,58)	26,94 (22,02–27,11)	2,64 (2,59–2,68)	ФИ PI = 0,002 ФЧ PN = 0,042
CD14⁺⁺CD16⁺	99,98 (99,56–99,99)	8,01 (6,12–10,19)	37,75 (37,30–47,41)	2,77 (2,42–4,44)	ФИ PI < 0,001 ФЧ PN < 0,001
CD14⁺CD16⁺	99,07 (97,79–99,46)	5,65 (4,98–6,49)	38,30 (23,07–42,62)	3,62 (2,66–9,86)	ФИ PI < 0,001
GM-CSF					
CD14⁺⁺CD16	93,09 (80,81–93,24)	3,76 (3,63–4,70)	46,09 (34,23–64,07) p < 0,001	5,64 (4,89–8,03) p = 0,004	ФИ PI = 0,003 ФЧ PN = 0,009
CD14⁺⁺CD16⁺	100,00 (100,00–100,00)	9,65 (8,27–11,40)	42,38 (34,22–50,60)	3,72 (2,84–6,06)	ФИ PI < 0,001 ФЧ PN < 0,001
CD14⁺CD16⁺	100,00 (99,17–100,00) p = 0,049	6,34 (5,52–11,10) p = 0,043	45,03 (33,12–52,52)	3,47 (2,41–6,78)	ФИ PI < 0,001 ФЧ PN = 0,029

Примечание. ФИ — фагоцитарный индекс (в %), ФЧ — фагоцитарное число (в о.е.).

Note. PI — phagocytic index (in %), PN — phagocytic number (in r.u.).

выявляется пониженный уровень ФИ относительно значений, выявленных у детей контрольной группы. После воздействия GM-CSF на моноциты обнаружено повышение значений ФИ и ФЧ для клеток с фенотипом CD14⁺CD16⁺ у детей контрольной группы и для CD14⁺⁺CD16⁻ моноцитов у детей с ИМ. При этом, если после воздействия GM-CSF уровень ФИ для CD14⁺⁺CD16⁻ клеток у больных детей 3–6 лет остается пониженным по сравнению с контрольными значениями, то величина ФЧ для моноцитов с данным фенотипом при ИМ повышается относительно контрольного диапа-

зона. Уровни ФИ и ФЧ у больных детей после инкубации с GM-CSF для клеток с фенотипами CD14⁺⁺CD16⁺ и CD14⁺CD16⁺ снижены относительно контрольных значений.

У больных ИМ в возрасте 7–11 лет в контрольных пробах наблюдается снижение величин ФИ для моноцитов с фенотипами CD14⁺⁺CD16⁺ и CD14⁺CD16⁺ относительно контрольных значений (табл. 4). При инкубации с GM-CSF только у больных детей выявляется повышение уровней ФИ и ФЧ для CD14⁺⁺CD16⁻ клеток. При этом, у детей с ИМ для клеток с фенотипом CD14⁺⁺CD16⁻ наблюдается увеличение

Таблица 4. Фагоцитарная активность моноцитов крови у детей с инфекционным мононуклеозом в возрасте 7–11 лет [Me (Q₁–Q₃)]Table 4. Blood monocyte phagocytic activity in 7–11 year-old children with infectious mononucleosis [Me (Q₁–Q₃)]

Показатели Parameters	Контрольная группа Control group		Больные ИМ Patients with IM		p
	ФИ, % PI, %	ФЧ PN	ФИ, % PI, %	ФЧ PN	
Контроль/Control					
CD14⁺⁺CD16⁻	24,34 (20,68–87,46)	3,74 (3,15–4,01)	22,37 (15,00–28,79)	2,77 (2,54–4,99)	
CD14⁺⁺CD16⁺	99,58 (66,66–100,00)	5,44 (2,64–7,89)	42,43 (26,42–47,12)	3,69 (1,95–5,87)	ФИ PI = 0,004
CD14⁺CD16⁺	77,77 (66,11–98,12)	5,49 (5,12–6,36)	42,09 (23,34–52,68)	4,93 (2,92–7,28)	ФИ PI = 0,006
GM-CSF					
CD14⁺⁺CD16⁻	25,97 (21,78–85,68)	3,55 (3,02–5,32)	48,34 (39,42–62,08) p = 0,006	6,36 (5,78–8,40) p = 0,003	ФЧ PN = 0,007
CD14⁺⁺CD16⁺	97,71 (61,90–100,00)	6,93 (3,73–9,19)	47,06 (37,68–62,20)	3,80 (3,11–5,86)	ФИ PI = 0,008 ФЧ PN = 0,047
CD14⁺CD16⁺	77,87 (62,35–98,62)	5,13 (4,05–6,33)	44,49 (28,67–60,03)	3,85 (2,86–6,44)	ФИ PI = 0,009 ФЧ PN = 0,002

Примечание. ФИ — фагоцитарный индекс (в %), ФЧ — фагоцитарное число (в о.е.).

Note. PI — phagocytic index (in %), PN — phagocytic number (in r.u.).

ФЧ относительно контрольных значений, тогда как для моноцитарных фракций с фенотипами CD14⁺⁺CD16⁺ и CD14⁺CD16⁺ установлено понижение величин ФИ и ФЧ.

При сравнении показателей фагоцитарной активности у детей в зависимости от возраста обнаружено, что у детей контрольной группы в возрасте 7–11 лет понижена величина ФИ в контрольных пробах для моноцитов с фенотипами CD14⁺⁺CD16⁻ ($p = 0,007$) и CD14⁺CD16⁺ ($p = 0,045$) (см. табл. 3 и 4). Кроме того, у детей контрольной группы в возрасте 7–11 лет после инкубации с GM-CSF по сравнению с показателями детей 3–6 лет снижены величины ФИ для всех трех фракций моноцитов: для CD14⁺⁺CD16⁻ ($p = 0,006$), CD14⁺⁺CD16⁺ ($p = 0,048$) и CD14⁺CD16⁺-клеток ($p = 0,001$). У детей с ИМ различий в показателях фагоцитарной активности моноцитов в зависимости от возрастной группы не обнаружено.

Обсуждение

Моноциты являются клетками врожденного иммунитета, которые при вирусных инфекциях реализуют иммунорегуляторные процессы, а их потомки (макрофаги и дендритные клетки) индуцируют реакции адаптивного иммунитета [1, 30]. При этом различные субпопуляции моноцитов, мигрируя в ткань, могут дифференцироваться в макрофаги и дендритные клетки с различной функциональной активностью [5, 13]. В то же время на фоне вирусных инфекций может меняться количество моноцитов, их субпопуляционный состав и функциональная активность [16, 33]. Действительно, нами установлено, что абсолютное количество моноцитов в крови у детей с ИМ снижено в возрастных группах 3–6 и 7–11 лет. Изменения субпопуляционного состава моноцитов при ИМ также не зависят от возрастной группы больных детей и определяются повышением процентного содержания промежуточных моноцитов (CD14⁺⁺CD16⁺) и снижением относительного количества неклассических (CD14⁺CD16⁺). Именно промежуточные моноциты активно экспрессируют антигены МНС II класса, при инфекции синтезируют и секретируют IL-1 β и TNF α , а также интенсивно экспрессируют хемокиновые рецепторы CCR2 и CXCR4, что обеспечивает им миграцию в ткань, где они дифференцируются в макрофаги и дендритные клетки с высоким уровнем функциональной активности [13, 31]. Неклассические моноциты определяются как противовоспалительные клетки, усиливают мобилизацию и активность регуляторных Т-лимфоцитов, но слабее дифференцируются в макрофаги [30, 36]. Выявленная особенность перераспределения субпопуляционного состава

моноцитов в направлении фракции промежуточных в острый период ИМ у детей характеризует повышение роли провоспалительных процессов, стимулируемых промежуточными моноцитами, и снижение активности противовоспалительных реакций, опосредованных функцией неклассических моноцитов. Также необходимо отметить, что если у здоровых детей в процессе онтогенеза выявляются особенности в субпопуляционном составе моноцитов (снижение процентного количества промежуточных и неклассических моноцитов), то на фоне острого ИМ подобные различия отсутствуют.

На фоне изменения субпопуляционного состава моноцитов выявляется и нарушение их фагоцитарной активности. Однако функциональная активность моноцитов при ИМ зависит от возрастной группы больных детей. Так, у детей 3–6 лет с ИМ снижены уровни ФИ и ФЧ для классических и промежуточных моноцитов, тогда как для фракции неклассических моноцитов определяется понижение величины ФЧ. Следовательно, у больных данной возрастной группы снижено количество провоспалительных клеток, вступающих в процесс фагоцитоза и снижена реактивность самих моноцитов. В то же время, как уже было отмечено выше, для неклассических моноцитов более характерна регуляторная функция, соответственно, у больных 3–6 лет в процесс фагоцитоза вступает меньшее количество клеток данной фракции, но их фагоцитарная активность остается на уровне нормы. У детей с ИМ 7–11 лет фагоцитарная активность классических моноцитов находится на уровне возрастной нормы, тогда как для субпопуляций промежуточных и неклассических моноцитов выявляется снижение количества клеток, вступающих в процесс фагоцитоза. Подобные различия в функциональной реакции моноцитов у детей с ИМ двух возрастных групп, по-видимому, связаны с онтогенетическими процессами в иммунной системе. В частности, в обзоре Moraes-Pinto M.I. и соавт. (2021) отмечено, что фагоцитирующие клетки у детей раннего возраста слабее экспрессируют адгезионные молекулы и обладают пониженной фагоцитарной активностью [29].

После инкубации с GM-CSF *in vitro* выявляется изменение субпопуляционного состава моноцитов как у здоровых детей, так и больных ИМ. Так, у детей в возрасте 3–6 лет независимо от наличия/отсутствия ИМ в результате воздействия GM-CSF снижается количество промежуточных моноцитов относительно исходных значений, относительное содержание которых, тем не менее, остается повышенным у больных детей. Кроме того, в обеих возрастных группах у детей с ИМ после инкубации с GM-CSF повышалось процентное количество неклассических

сических моноцитов, что привело к превышению их содержания у больных относительно контрольных значений. Также у больных детей 7–11 лет после инкубации с GM-CSF обнаружено снижение количества классических и сохранение повышенного уровня промежуточных моноцитов относительно контрольных значений. Необходимо отметить, что в настоящее время основной концепцией формирования субпопуляций моноцитов является линейная дифференцировка: классические моноциты → промежуточные → неклассические [14, 31, 42]. Следовательно, механизм воздействия GM-CSF на моноциты реализуется в перераспределении субпопуляционного состава при стимуляции их дифференцировки.

Часовая инкубация моноцитов с GM-CSF также повлияла и на их фагоцитарную активность. Так, у здоровых детей 3–6 лет под после инкубации моноцитов с GM-CSF повысилась фагоцитарная активность неклассических моноцитов (по показателям ФИ и ФЧ). В то же время у детей с ИМ обеих возрастных групп инкубация с GM-CSF привела к увеличению функциональной активности классических моноцитов (также по показателям ФИ и ФЧ). Причем, если у больных 3–6 лет ФИ классических моноцитов после воздействия GM-CSF также остается пониженным относительно контрольных значений (как и в контрольных пробах), то ФЧ данной фракции клеток у больных 3–6 и 7–11 лет значительно превышает контрольные уровни. Фагоцитарная активность промежуточных и неклассических моноцитов у детей обеих возрастных групп после инкубации с GM-CSF остается пониженной.

Можно заключить, что GM-CSF влияет и на фагоцитарную активность моноцитов у детей. Известно, что среди клеток крови именно неклассические моноциты являются основными продуцентами GM-CSF [21]. Однако реакция на фактически аутокринную стимуляцию функциональной активности выявлена только у здоровых детей 3–6 лет, что, по-видимому, связано с онтогенетическими особенностями иммунной системы. В то же время у детей с ИМ, независимо от возрастной группы, реакция на GM-CSF выявляется только для классических моноцитов, то есть наименее зрелой фракции моноцитов крови, но реализующих провоспалительные функции и фагоцитарную активность.

Кроме того, выявляются онтогенетические особенности изменения фагоцитарной активности моноцитов. У детей контрольной группы в возрасте 7–11 лет в контрольных пробах снижено количество CD14⁺⁺CD16⁻ и CD14⁺CD16⁺-моноцитов, вступающих в фагоцитоз. В то же время после инкубации с GM-CSF у здоровых

детей старшей возрастной группы, по сравнению с показателями здоровых детей младшей возрастной группы, снижено количество всех трех субпопуляций моноцитов, вступающих в процесс фагоцитоза. При этом каких-либо онтогенетических изменений у больных ИМ не обнаружено. Известно, что в большинстве случаев в раннем детстве первичное инфицирование ВЭБ протекает бессимптомно или со скудной симптоматикой, тогда как у детей раннего школьного возраста в 45% случаев возникает типичная клиническая форма ИМ [8]. Исходя из онтогенетических и иммунопатофизиологических особенностей субпопуляционного состава моноцитов и их фагоцитарной активности у детей в возрасте 3–6 и 7–11 лет, можно предположить, что симптоматика ИМ (прежде всего, связанная с иммуновоспалительными процессами), в большей степени, определяется исходным состоянием в иммунной системе, тогда как при инфекционном заболевании онтогенетические особенности нивелируются за счет реакции иммунной системы на возбудитель.

Заключение

Таким образом, у детей на фоне развития ИМ меняется субпопуляционный состав моноцитов в крови и нарушается их фагоцитарная активность. Изменения субпопуляционного состава моноцитов на фоне острого ИМ не зависят от возраста (3–6 и 7–11 лет) и характеризуются повышением количества провоспалительных (промежуточных) моноцитов и снижением содержания противовоспалительных (неклассических) моноцитов. Особенности нарушения фагоцитарной активности моноцитов у детей с ИМ зависят от возраста. У больных 3–6 лет снижена фагоцитарная активность всех субпопуляций моноцитов, тогда как у детей с ИМ 7–11 лет понижена фагоцитарная активность промежуточных и неклассических моноцитов. При воздействии GM-CSF *in vitro* на моноциты у больных ИМ независимо от возраста значительно повышается уровень противовоспалительных моноцитов, в то время как фагоцитарная активность клеток меняется слабее. У детей 3–6 лет после инкубации с GM-CSF повышается ФЧ для классических моноцитов, тогда как ФИ данной фракции моноцитов остается без изменений. У больных ИМ 7–11 лет также только у классических моноцитов повышается уровень ФИ. Приведенные результаты определяют научную и клиническую ценность изучения механизмов влияния GM-CSF на клетки иммунной системы и доказывают, что данный цитокин может быть использован в новой иммунотерапевтической стратегии лечения ИМ.

Список литературы/References

1. Козлов В.А., Тихонова Е.П., Савченко А.А., Кудрявцев И.В., Андропова Н.В., Анисимова Е.Н., Головкин А.С., Демина Д.В., Здзитовецкий Д.Э., Калинина Ю.С., Каспаров Э.В., Козлов И.Г., Корсунский И.А., Кудлай Д.А., Кузьмина Т.Ю., Миноранская Н.С., Продеус А.П., Старикова Э.А., Черданцев Д.В., Чесноков А.Б., Шестерня П.А., Борисов А.Г. Клиническая иммунология. Практическое пособие для инфекционистов. Красноярск: Поликор, 2021. 563 с. [Kozlov V.A., Tikhonova E.P., Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V., Andronova N.V., Anisimova E.N., Golovkin A.S., Demina D.V., Zdzitovetsky D.E., Kalinina Y.S., Kasparov E.V., Kozlov I.G., Korsunsky I.A., Kudlay D.A., Kuzmina T.Yu., Minoranskaya N.S., Prodeus A.P., Starikova E.A., Cherdantsev D.V., Chesnokov A.B., Gear P.A., Borisov A.G. Clinical immunology. A practical guide for infectious diseases. *Krasnoyarsk: Polikor, 2021, 563 p. (In Russ.)*]
2. Кудрявцев И.В., Субботовская А.И. Опыт измерения параметров иммунного статуса с использованием шести-цветного цитофлуориметрического анализа // Медицинская иммунология. 2015. Т. 17, № 1. С. 19–26. [Kudryavtsev I.V., Subbotovskaya A.I. Application of six-color flow cytometric analysis for immune profile monitoring. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia), 2015, vol. 17, no. 1, pp. 19–26. (In Russ.) doi: 10.15789/1563-0625-2015-1-19-26*]
3. Куликова М.М., Соломай Т.В., Семенов Т.А. Клинико-лабораторные особенности первичной острой и реактивации хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции у детей (систематический обзор и метаанализ) // Детские инфекции. 2022. Т. 21, № 1. С. 49–55. [Kulikova M.M., Solomay T.V., Semenenko T.A. Clinical and laboratory differences between primary acute and reactivation of chronic Epstein–Barr viral infection in children (systematic review and meta-analysis). *Detskie infektsii = Children Infections, 2022, vol. 21, no. 1, pp. 49–55. (In Russ.) doi: 10.22627/2072-8107-2022-21-1-49-55*]
4. Савченко А.А., Гвоздев И.И., Борисов А.Г., Черданцев Д.В., Первова О.В., Кудрявцев И.В., Мошев А.В. Особенности фагоцитарной активности и состояния респираторного взрыва нейтрофилов крови у больных распространенным гнойным перитонитом в динамике послеоперационного периода // Инфекция и иммунитет. 2017. Т. 7, № 1. С. 51–60. [Savchenko A.A., Gvozdev I.I., Borisov A.G., Cherdantsev D.V., Pervova O.V., Kudryavtsev I.V., Moshev A.V. Phagocytic activity and blood neutrophils respiratory burst state features amongst widespread purulent peritonitis patients in the postoperative period dynamics. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity, 2017, vol. 7, no. 1, pp. 51–60. (In Russ.) doi: 10.15789/2220-7619-2017-1-51-60*]
5. Савченко А.А., Борисов А.Г., Кудрявцев И.В., Мошев А.В. Зависимость фенотипа дендритных клеток от содержания провоспалительных моноцитов крови у больных раком почки // Медицинская иммунология. 2019. Т. 21, № 4. С. 689–702. [Savchenko A.A., Borisov A.G., Kudryavtsev I.V., Moshev A.V. Dependence of the phenotype of dendritic cells on the content of proinflammatory blood monocytes in patients with kidney cancer. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia), 2019, vol. 21, no. 4, pp. 689–702. (In Russ.) doi: 10.15789/1563-0625-2019-4-689-702*]
6. Соломай Т.В., Симонова Е.Г., Семенов Т.А. Научное обоснование создания и перспективы развития системы эпидемиологического надзора за инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна–Барр // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2022. Т. 21, № 1. С. 21–31. [Solomay T.V., Simonova E.G., Semenenko T.A. Scientific Substantiation of the Creation and Prospects for the Development of an Epidemiological Surveillance System for Infection Caused by the Epstein–Barr Virus. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention, 2022, vol. 21, no. 1, pp. 21–31. (In Russ.) doi: 10.31631/2073-3046-2022-21-1-21-31*]
7. Черенова Л.П., Мирекина Е.В., Лисина О.А., Иргазиева Г.К. Дифференциальная диагностика кори и инфекционно-го мононуклеоза // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2022. Т. 11, № 1. С. 64–68. [Cherenova L.P., Mirekina E.V., Lisina O.A., Irgazieva G.K. Differential diagnosis of measles and infectious mononucleosis. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie = Infectious Diseases: News, Opinions, Training, 2022, vol. 11, no. 1, pp. 64–68. (In Russ.) doi: 10.33029/2305-3496-2022-11-1-64-68*]
8. Шульженко А.Е., Шубелко Р.В., Зуйкова И.Н. Герпесвирусные инфекции: современный взгляд на проблему. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 344 с. [Shulzhenko A.E., Shchubelko R.V., Zuikova I.N. Herpesvirus infections: a modern view of the problem. *Moscow: GEOTAR-Media, 2022. 344 p. (In Russ.)*]
9. Achuthan A.A., Lee K.M.C., Hamilton J.A. Targeting GM-CSF in inflammatory and autoimmune disorders. *Semin. Immunol., 2021, vol. 54: 101523. doi: 10.1016/j.smim. 2021.101523*
10. Albanese M., Tagawa T., Hammerschmidt W. Strategies of Epstein-Barr virus to evade innate antiviral immunity of its human host. *Front. Microbiol., 2022, vol. 13: 955603. doi: 10.3389/fmicb.2022. 955603*
11. Alkhani A., Levy C.S., Tsui M., Rosenberg K.A., Polovina K., Mattis A.N., Mack M., Van Dyken S., Wang B.M., Maher J.J., Nijagal A. Ly6cLo non-classical monocytes promote resolution of rhesus rotavirus-mediated perinatal hepatic inflammation. *Sci. Rep., 2020, vol. 10, no. 1: 7165. doi: 10.1038/s41598-020-64158-2*
12. Barman P.K., Shin J.E., Lewis S.A., Kang S., Wu D., Wang Y., Yang X., Nagarkatti P.S., Nagarkatti M., Messaoudi I., Benayoun B.A., Goodridge H.S. Production of MHCII-expressing classical monocytes increases during aging in mice and humans. *Aging Cell, 2022, vol. 21, no. 10, pp. 13701. doi: 10.1111/ace1.13701*
13. Chilunda V., Martinez-Aguado P., Xia L.C., Cheney L., Murphy A., Veksler V., Ruiz V., Calderon T.M., Berman J.W. Transcriptional changes in CD16⁺ monocytes may contribute to the pathogenesis of COVID-19. *Front. Immunol., 2021, vol. 24, no. 12, pp. 665773. doi: 10.3389/fimmu. 2021.665773*
14. Coillard A., Segura E. In vivo differentiation of human monocytes. *Front. Immunol., 2019, vol. 13, no. 10, pp. 1907. doi: 10.3389/fimmu. 2019.01907*
15. Congy-Jolivet N., Cenac C., Dellacasagrande J., Puissant-Lubrano B., Apoil P.A., Guedj K., Abbas F., Laffont S., Sourdret S., Guyonnet S., Nourhashemi F., Guéry J.C., Blancher A. Monocytes are the main source of STING-mediated IFN- α production. *EBioMedicine, 2022, vol. 80: 104047. doi: 10.1016/j.ebiom. 2022.104047*
16. Falck-Jones S., Österberg B., Smed-Sörensen A. Respiratory and systemic monocytes, dendritic cells, and myeloid-derived suppressor cells in COVID-19: Implications for disease severity. *J. Intern. Med., 2022, vol. 23, no. 10, pp. 1111. doi: 10.1186/s13075-017-1237-9*

17. Farina A., Rosato E., York M., Gewurz B.E., Trojanowska M., Farina G.A. Innate immune modulation induced by EBV lytic infection promotes endothelial cell inflammation and vascular injury in scleroderma. *Front. Immunol.*, 2021, no. 12: 651013. doi: 10.3389/fimmu.2021.651013
18. Finak G., Langweiler M., Jaimes M., Malek M., Taghiyar J., Korin Y., Raddassi K., Devine L., Obermoser G., Pekalski M.L., Pontikos N., Diaz A., Heck S., Villanova F., Terrazzini N., Kern F., Qian Y., Stanton R., Wang K., Brandes A., Ramey J., Aghaeepour N., Mosmann T., Scheuermann R.H., Reed E., Palucka K., Pascual V., Blomberg B.B., Nestle F., Nussenblatt R.B., Brinkman R.R., Gottardo R., Maecker H., McCoy J.P. Standardizing Flow Cytometry Immunophenotyping Analysis from the Human Immuno Phenotyping Consortium. *Sci. Rep.*, 2016, vol. 6: 20686. doi: 10.1038/srep20686
19. Jahan H., Siddiqui N.N., Iqbal S., Basha F.Z., Shaikh S., Pizzi M., Choudhary M.I. Suppression of COX-2/PGE2 levels by carbazole-linked triazoles via modulating methylglyoxal-AGEs and glucose-AGEs — induced ROS/NF- κ B signaling in monocytes. *Cell. Signal*, 2022, vol. 97: 110372. doi: 10.1016/j.cellsig.2022.110372
20. Kabanov D.S., Grachev S.V., Prokhorenko I.R. Monoclonal antibody to CD14, TLR4, or CD11b: impact of epitope and isotype specificity on ROS generation by human granulocytes and monocytes. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2020, vol. 2020: 5708692. doi: 10.1155/2020/5708692
21. Kaur K., Bachus H., Lewis C., Papillion A.M., Rosenberg A.F., Ballesteros-Tato A., León B. GM-CSF production by non-classical monocytes controls antagonistic LPS-driven functions in allergic inflammation. *Cell. Rep.*, 2021, vol. 37, no. 13: 110178. doi: 10.1016/j.celrep.2021.110178
22. Khan S., Siddique R., Hao X., Lin Y., Liu Y., Wang X., Hua L., Nabi G. The COVID-19 infection in children and its association with the immune system, prenatal stress, and neurological complications. *Int. J. Biol. Sci.*, 2022, vol. 18, no. 2, pp. 707–716. doi: 10.7150/ijbs.66906
23. Kwissa M., Nakaya H.I., Onlmoon N., Wrammert J., Villinger F., Perng G.C., Yoksan S., Pattanapanyasat K., Chokeyphaibulkit K., Ahmed R., Pulendran B. Dengue virus infection induces expansion of a CD14(+)CD16(+) monocyte population that stimulates plasmablast differentiation. *Cell. Host. Microbe.*, 2014, vol. 16, no. 1, pp. 115–270. doi: 10.1016/j.chom.2014.06.001
24. Lazarus H.M., Pitts K., Wang T., Lee E., Buchbinder E., Dougan M., Armstrong D.G., Paine R. 3rd, Ragsdale C.E., Boyd T., Rock E.P., Gale R.P. Recombinant GM-CSF for diseases of GM-CSF insufficiency: correcting dysfunctional mononuclear phagocyte disorders. *Front. Immunol.*, 2023, vol. 13, 1069444. doi: 10.3389/fimmu.2022.1069444
25. Li F., Piattini F., Pohlmeier L., Feng Q., Rehauer H., Kopf M. Monocyte-derived alveolar macrophages autonomously determine severe outcome of respiratory viral infection. *Sci. Immunol.*, 2022, vol. 7, no. 73: 5761. doi: 10.1126/sciimmunol.abj5761
26. Lotfi N., Zhang G.X., Esmaeil N., Rostami A. Evaluation of the effect of GM-CSF blocking on the phenotype and function of human monocytes. *Sci. Rep.*, 2020, vol. 10, no. 1: 1567. doi: 10.1038/s41598-020-58131-2
27. Michel M., Malergue F., Ait Belkacem I., Bourgoin P., Morange P.E., Arnoux I., Miloud T., Million M., Tissot-Dupont H., Mege J.L., Vitte J., Busnel J.M. A rapid, easy, and scalable whole blood monocyte CD169 assay for outpatient screening during SARS-CoV-2 outbreak, and potentially other emerging disease outbreaks. *SAGE Open Med.*, 2022, vol. 10, 20503121221115483. doi: 10.1177/20503121221115483
28. Mohamedaly S., Levy C.S., Korsholm C., Alkhani A., Rosenberg K., Ashouri J.F., Nijagal A. hepatic Ly6C^{lo} non-classical monocytes have increased Nr4a1 (Nur77) in murine biliary atresia. *J. Clin. Med.*, 2022, vol. 11, no. 18, pp. 5290. doi: 10.3390/jcm11185290
29. Moraes-Pinto M.I., Suano-Souza F., Aranda C.S. Immune system: development and acquisition of immunological competence. *J. Pediatr. (Rio J.)*, 2021, vol. 97, suppl. 1, pp. S59–S66. doi: 10.1016/j.jpmed.2020.10.006
30. Narasimhan P.B., Marcovecchio P., Hamers A.A.J., Hedrick C.C. Nonclassical monocytes in health and disease. *Annu. Rev. Immunol.*, 2019, vol. 37, pp. 439–456. doi: 10.1146/annurev-immunol-042617-053119
31. Ożańska A., Szymczak D., Rybka J. Pattern of human monocyte subpopulations in health and disease. *Scand. J. Immunol.*, 2020, vol. 92, no. 1: e12883. doi: 10.1111/sji.12883
32. Páez-Guillán E.M., Campos-Franco J., Alende R., Garitaonaindía Y., González-Quintela A. Transient hypertriglyceridemia: a common finding during Epstein-Barr virus-induced infectious mononucleosis. *Lipids Health Dis.*, 2021, vol. 20, no. 1: 177. doi: 10.1186/s12944-021-01603-9
33. Rutkowska E., Kwiecień I., Kłos K., Rzepecki P., Chciałowski A. Intermediate monocytes with PD-L1 and CD62L expression as a possible player in active SARS-CoV-2 infection. *Viruses*, 2022, vol. 14, no 4: 819. doi: 10.3390/v14040819
34. Saxton R.A., Glassman C.R., Garcia K.C. Emerging principles of cytokine pharmacology and therapeutics. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2023, vol. 22, no. 1, pp. 21–37. doi: 10.1038/s41573-022-00557-6
35. Schünemann L.M., Schuberth H.J. Non-classical monocytes contribute to innate immune training in cattle. *Innate Immun.*, 2022, vol. 28, no. 6, pp. 199–210. doi: 10.1177/17534259221114219
36. Sebastian A., Sanju S., Jain P., Priya V.V., Varma P.K., Mony U. Non-classical monocytes and its potential in diagnosing sepsis post cardiac surgery. *Int. Immunopharmacol.*, 2021, vol. 99: 108037. doi: 10.1016/j.intimp.2021.108037
37. Shahzad F., Bashir N., Ali A., Jabeen S., Kashif M., Javaid K., Tahir R., Abbas A., Jahan S., Afzal N. Decreased classical monocytes and CD163 expression in TB patients: an indicator of drug resistance. *Braz. J. Microbiol.*, 2021, vol. 52, no. 2, pp. 607–617. doi: 10.1007/s42770-021-00454-x
38. Silva T., Gomes L., Jeewandara C., Ogg G.S., Malavige G.N. Dengue NS1 induces phospholipase A2 enzyme activity, prostaglandins, and inflammatory cytokines in monocytes. *Antiviral. Res.*, 2022, vol. 202: 105312. doi: 10.1016/j.antiviral.2022.105312
39. Spiteri A.G., Ni D., Ling Z.L., Macia L., Campbell I.L., Hofer M.J., King N.J.C. PLX5622 reduces disease severity in lethal CNS infection by off-target inhibition of peripheral inflammatory monocyte production. *Front. Immunol.*, 2022, vol. 13: 851556. doi: 10.3389/fimmu.2022.851556
40. Sullivan K., Isabel S., Khodai-Booran N., Paton T.A., Abdulnoor M., Dipchand A.I., Hébert D., Ng V.L., Allen U.D. Epstein-Barr virus latent gene EBNA-1 genetic diversity among transplant patients compared with patients with infectious mononucleosis. *Clin. Transplant.* 2019, vol. 33, no. 4: e13504. doi: 10.1111/ctr.13504

41. Sutherland D.R., Ortiz F., Quest G., Illingworth A., Benko M., Nayyar R., Marinov I. High-sensitivity 5-, 6-, and 7-color PNH WBC assays for both Canto II and Navios platforms. *Cytometry B Clin. Cytom.*, 2018, vol. 94, no. 1, pp. 1–15. doi: 10.1002/cyto.b.21626
42. Wirthgen E., Hornschuh M., Wrobel I.M., Manteuffel C., Däbritz J. Mimicking of blood flow results in a distinct functional phenotype in human non-adherent classical monocytes. *Biology (Basel)*, 2021, vol. 10, no. 8: 748. doi: 10.3390/biology10080748
43. Zhang L. A common mechanism links Epstein–Barr virus infections and autoimmune diseases. *J. Med. Virol.* 2023, vol. 95, no. 1: e28363. doi: 10.1002/jmv.28363

Авторы:

Савченко А.А., д.м.н., профессор, зав. лабораторией клеточно-молекулярной физиологии и патологии ФГБНУ ФИЦ Красноярский научный центр Сибирского отделения РАН, обособленное подразделение НИИ медицинских проблем Севера, г. Красноярск, Россия;

Мартынова Г.П., д.м.н., профессор, зав. кафедрой детских инфекционных болезней с курсом ПО ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, г. Красноярск, Россия;

Иккес Л.А., ассистент кафедры детских инфекционных болезней с курсом ПО ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, г. Красноярск, Россия;

Борисов А.Г., к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии ФГБНУ ФИЦ Красноярский научный центр Сибирского отделения РАН, обособленное подразделение НИИ медицинских проблем Севера, г. Красноярск, Россия;

Кудрявцев И.В., к.б.н., зав. лабораторией клеточной иммунологии отдела иммунологии ФГБНУ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия; доцент кафедры иммунологии ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

Беленюк В.Д., младший научный сотрудник лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии ФГБНУ ФИЦ Красноярский научный центр Сибирского отделения РАН, обособленное подразделение НИИ медицинских проблем Севера, г. Красноярск, Россия.

Authors:

Savchenko A.A., DSc (Medicine), Professor, Head of the Laboratory of Cellular-Molecular Physiology and Pathology, Krasnoyarsk Research Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Martynova G.P., DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Ikkes L.A., Assistant Professor, Department of Pediatric Infectious Diseases, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Borisov A.G., PhD (Medicine), Leading Researcher, Laboratory of Cellular-Molecular Physiology and Pathology, Krasnoyarsk Research Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Kudryavtsev I.V., PhD (Biology), Head of the Cell Immunology Laboratory, Department of Immunology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation; Assistant Professor, Department of Immunology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation;

Belenjuk V.D., Junior Researcher, Laboratory of Cellular-Molecular Physiology and Pathology, Krasnoyarsk Research Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation.