

КИСЛОРОДОЗАВИСИМЫЙ ФАГОЦИТОЗ МОНОЦИТОВ КРОВИ У ДЕТЕЙ С *HELICOBACTER PYLORI*-АССОЦИИРОВАННЫМ ЭРОЗИВНО- ЯЗВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЖЕЛУДКА И 12-ПЕРСТНОЙ КИШКИ

О.А. Коленчукова, И.И. Гвоздев, Н.Н. Горбачева, И.С. Литвинова

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

Резюме. Целью исследования было изучение кислородозависимого фагоцитоза моноцитов крови у детей с эрозивно-язвенным поражением желудка и 12-перстной кишки с помощью хемилюминесцентного анализа. Объектами исследования служили моноциты крови, выделенные у 44 детей с эрозивно-язвенным поражением желудка и 12-перстной кишки в возрасте от 11 до 18 лет. В результате микроскопического исследования биоптатов слизистой оболочки желудка (СОЖ) из стандартных зон и краев язвенных дефектов были выделены 2 группы больных с эрозивно-язвенным поражением желудка и 12-перстной кишки: 1 группа — с наличием высокой степени обсемененности бактериями *Helicobacter pylori* и 2 группа — с низкой степенью обсемененности. Исследование люминол-зависимой хемилюминесценции моноцитов крови у больных с высокой степенью обсемененности слизистой желудка и 12-перстной кишки *H. pylori* показало достоверное повышение интенсивности и площади под кривой спонтанной реакции и площади под кривой в зимозан-индуцированном процессе относительно активности моноцитов в группе с низкой обсемененностью. В люцигенин-зависимой хемилюминесцентной реакции в группе больных с высокой обсемененностью *H. pylori* наблюдалось достоверное повышение времени выхода на пик в спонтанной реакции и зимозан-индуцированном процессе при повышении индекса активации по сравнению с фагоцитарной активностью моноцитов в группе с низкой обсемененностью. Дальнейшим этапом эксперимента было выявление CagA-положительных штаммов *H. pylori* у детей с эрозивно-язвенным поражением желудка и 12-перстной кишки. Исследование хемилюминесцентной активности моноцитов крови у больных с анти-CagA антителами показало достоверное повышение времени выхода на пик, интенсивности и площади под кривой в спонтанном процессе в люминол-зависимой реакции и времени выхода на пик и интенсивности в спонтанной хемилюминесцентной реакции, где активатором является люцигенин. Таким образом, в результате исследования было установлено повышение активности кислородозависимого фагоцитоза моноцитов крови у детей с эрозивно-язвенным поражением желудка и 12-перстной кишки, ассоциированным *H. pylori* при повышении обсемененности бактериями *H. pylori*. Увеличение обсемененности бактериями *H. pylori* повышает степень воспаления СОЖ. При воспалении активные

Адрес для переписки:

Коленчукова Оксана Александровна
660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г,
ФГБНУ НИИ медицинских проблем Севера.
Телефон: 8 (391) 228-06-83, 228-06-81, 228-06-62 (служебн.).
Факс: 8 (391) 228-06-83.
E-mail: kalina-chyikova@mail.ru

Contacts:

Oksana A. Kolenchukova
660022, Russian Federation, Krasnoyarsk, P. Zheleznyaka str., 3g,
Scientific Research Institute of Medical Problems of the North.
Phone: +7 (391) 228-06-83, 228-06-81, 228-06-62 (office).
Fax: +7 (391) 228-06-83.
E-mail: kalina-chyikova@mail.ru

Библиографическое описание:

Коленчукова О.А., Гвоздев И.Н., Горбачева Н.Н., Литвинова И.С.
Кислородозависимый фагоцитоз моноцитов крови у детей
с *Helicobacter pylori*-ассоциированным эрозивно-язвенным
поражением желудка и 12-перстной кишки // Инфекция и иммунитет.
2018. Т. 8, № 2. С. 157–162. doi: 10.15789/2220-7619-2018-2-157-162

Citation:

Kolenchukova O.A., Gvozdev I.N., Gorbacheva N.N., Litvinova I.S. Oxygen-
dependent phagocytosis of blood monocytes in children with *Helicobacter
pylori*-associated gastric and duodenal erosions and ulcer // Russian
Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2018, vol. 8, no. 2,
pp. 157–162. doi: 10.15789/2220-7619-2018-2-157-162

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ № 16-44-240668 и Краевого государственного автономного учреждения
«Красноярский краевой фонд поддержки научной и научно-технической деятельности».

фагоциты интенсивнее генерируют образование активных форм кислорода, свободных радикалов и продуктов перекисного окисления. Присутствие CagA-положительных штаммов *H. pylori*, как правило, сопровождается более высокой степенью воспалительной активности, чем CagA-негативных. В результате такого воздействия повышается функциональная активность моноцитов, поскольку именно они являются «профессиональными» фагоцитами. Способность к фагоцитозу в них выражена больше, чем у других лейкоцитов.

Ключевые слова: кислородозависимый фагоцитоз, моноциты крови, *Helicobacter pylori*, обсемененность, эрозивно-язвенное поражение желудка.

OXYGEN-DEPENDENT PHAGOCYTOSIS OF BLOOD MONOCYTES IN CHILDREN WITH *HELICOBACTER PYLORI*-ASSOCIATED GASTRIC AND DUODENAL EROSIONS AND ULCER

Kolenchukova O.A., Gvozdev I.N., Gorbachova N.N., Litvinova I.S.

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

Abstract. The aim of the research is to study oxygen-dependent phagocytosis of blood monocytes in children with gastric and duodenal erosions and ulcers by chemiluminescence analysis. The subjects of the research were blood monocytes, extracted from blood in 44 children with gastric and duodenal erosions and ulcers in the ages from 11 to 18 years. Microscopic tests for the biopsies of gastric mucosa of both standard regions and edges of ulcer defects had resulted in the determination of 2 groups of the patients with gastric and duodenal erosions and ulcers. The 1st group was represented by *Helicobacter pylori* high dissemination. As for the 2nd group, the patients showed low bacterization. The tests for luminol-dependent hemiluminescence of blood monocytes in patients with *H. pylori* high dissemination of gastric and duodenal mucosa demonstrated the significant increase of the intensity and the growth of areas both under the curve of spontaneous response and under the curve in the zimosan-induced process as compared to the monocyte activity in the group with low dissemination. Following the lucigenin-dependent chemiluminescence reactions in the group with *H. pylori* high dissemination we had found significant increase of the time of approaching the peak in both spontaneous response and zimosan-induced processes while the activation index was higher in comparison with phagocyte activities of monocytes in the group with low dissemination. Further stage of the research was to identify CagA-positive strains of *H. pylori* in the children with gastric and duodenal erosions and ulcers. Studying chemiluminescence activity of blood lymphocytes in the patients with anti-CagA antibodies we found the true increase of the time of reaching the peak, the intensity and the area under the curve in spontaneous process in luminol-dependent response and the time of reaching intensity peak and the intensity of spontaneous chemiluminescence reaction, lucigenin being an activator. So we marked the increase of the activity of oxygen-dependent phagocytosis of blood monocytes in children with *H. pylori* associated with gastric and duodenal erosions and ulcers related to *H. pylori* increased bacterization. The growth of *H. pylori* dissemination results in the higher stage of stomach mucosa inflammation. Therefore active phagocytes generate more intensively the formation of active forms of oxygen, free radicals and the products of peroxide oxidation. CagA-positive strains of *H. pylori*, as a rule, are associated with the higher level of inflammatory activity than CagA-negative ones. As a result of such influence the functional activity of monocytes increases, because they are «professional» phagocytes. The ability to perform phagocytosis is better expressed in them as compared to other leukocytes.

Key words: oxygen-dependent phagocytosis, blood monocytes, *Helicobacter pylori*, dissemination, gastric erosions and ulcer.

Helicobacter pylori (*H. pylori*) в настоящее время рассматривается в качестве ведущего этиопатогенетического фактора формирования язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у детей и взрослых [5]. Было показано, что около 80% случаев язвенной болезни желудка и почти 100% случаев двенадцатиперстной кишки ассоциированы с *H. pylori*-инфекцией. В то же время, хотя активная хеликобактерная инфекция распространена как минимум у 50% населения земного шара, лишь сравнительно небольшая часть (около 20%) страдает язвенной болезнью [4]. Рядом авторитетных зарубежных исследователей было высказано предположение, что ответственность за формирование наиболее тяжелых форм гастродуоденальной патологии несут так называемые факторы патогенности бактерий, в связи с чем, штаммы *H. pylori*, ассоциированные с язвенной болезнью, получили названия

«ульцерогенных» [2, 4]. Современная концепция ульцерогенеза предполагает нарушение динамического равновесия между факторами агрессии и факторами защиты слизистой оболочки. *H. pylori* хорошо вписывается в общую схему этой концепции. Колонизация слизистой оболочки *H. pylori* может приводить к образованию язвенных дефектов, с одной стороны, за счет ферментной активности разжижающей пристеночную слизь, с другой стороны, за счет повреждающего действия цитотоксинов на эпителий. Колонизация *H. pylori* желудка приводит к активированию макрофагов и нейтрофилов в слизистой оболочке. При тесном контакте *H. pylori* с эпителиоцитом, последний начинает вырабатывать цитокины, наиболее важный из которых — интерлейкин-8 (IL-8). Этот цитокин активизирует фагоциты, регулирует хемотаксис и хемотаксис, а также процессы осво-

бождения лизосомальных ферментов [6, 13, 15]. Для того, чтобы добраться до микроба, фагоцит должен пройти через эпителий. В результате развивается каскад химических реакций с образованием соединений активного кислорода, при этом развивается воспалительный процесс различной степени активности [10, 16].

Таким образом, целью исследования было изучение кислородозависимого фагоцитоза моноцитов крови у детей с эрозивно-язвенным поражением желудка и 12-перстной кишки с помощью хемилюминесцентного анализа.

Материалы и методы

Объектами исследования служили моноциты крови, выделенные у 44 детей с эрозивно-язвенным поражением желудка и 12-перстной кишки в возрасте от 11 до 18 лет.

Для постановки диагноза использовались традиционные методы клинического обследования (анализ жалоб, сбор анамнеза, данные общего осмотра), методы лабораторной диагностики (клинический анализ крови, мочи, биохимический анализ крови). Кроме этого, применялись специализированные инструментальные методы — эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), ультразвуковое исследование органов брюшной полости, дыхательный уреазный карбамид-тест с использованием системы «Хелик-тест» для верификации *H. pylori*. Для определения специфического Нр-антигена был использован stool test (в кале с помощью моноклональных антител), гистологическое исследование биоптата и регистрации специфических антител в плазме крови (ИФА). При регистрации суммарных антител (IgA, IgG, IgM) к антигену CagA *H. pylori* в сыворотке крови методом ИФА с помощью набора «*Helicobacter pylori*-CagA-антитела-ИФА-Бест».

Моноциты периферической крови получали стандартным методом адгезии к плоским поверхностям из мононуклеарных клеток, выделенных из гепаринизированной венозной крови центрифугированием в градиенте плотности фиколлюрографина ($\rho = 1,077$) [11]. Исследование кислород-зависимого фагоцитоза моноцитов крови проводили хемилюминесцентным методом.

Исследование интенсивности «респираторного взрыва» моноцитов осуществляли через определение активности люцигенин- и люминол-зависимой спонтанной зимозан-индуцированной хемилюминесценции. Хемилюминесцентная активность оценивается в течение 90 мин на кюветном биолуцинометре (Turner, США). Определяли следующие характеристики: время выхода на максимум (T_{max}), максимальное значение интенсивности (I_{max}), а также площадь под кривой (S) хемилюминесценции. Усиление хемилюминесценции, индуцированной зимозаном, оценивали отношением площади инду-

цированной хемилюминесценции к площади спонтанной ($S_{инд.}/S_{спонт.}$) и определяли как индекс активации [9].

Право на проведение обследования юридически закреплялось информированным письменным согласием пациента. Протокол обследования больных и здоровых людей (контрольная группа) соответствовал этическим стандартам и был разрешен комитетом по биомедицинской этике НИИ МПС.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 7.0 (StatSoft, Inc., 2004). Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (C_{25} и C_{75}). Нормальность распределения проверялась методом Колмогорова—Смирнова. Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна—Уитни, зависимых выборок с помощью критерия Вилкоксона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

Результаты

В результате микроскопического исследования биоптатов слизистой оболочки желудка (СОЖ) из стандартных зон и краев язвенных дефектов (световая микроскопия, окраска общепринятым методом по Романовскому—Гимзе и азур-эозинном) были выделены 2 группы больных с эрозивно-язвенным поражением желудка и 12-перстной кишки: 1 группа — наличие высокой степени обсемененности бактериями *H. pylori* и 2 группа — низкая степень обсемененности. Сравнительное изучение фагоцитарной активности моноцитов крови проведено в группах с высокой и низкой обсемененностью бактериями *H. pylori*.

Хемилюминесцентное определение функциональной активности моноцитов крови базировалось на определении базовой активности и резервных возможностей клеток при воздействии на них неспецифического индуктора в виде зимозана. Отдельно исследована способность фагоцитов к образованию супероксидного аниона (O_2^-) при активации люцигенином и образование общего пула свободных радикалов кислорода при активации люминолом. Супероксидный анион-радикал образуется в результате ферментативных реакций и относится к первичным радикалам кислорода являясь источником для вторичных радикалов (H_2O_2 , OH^\bullet , 1O_2 , $HClO$) выделяемых фагоцитами [12].

Исследование люминол-зависимой хемилюминесценции моноцитов крови у больных с высокой обсемененностью слизистой желудка и 12-перстной кишки *H. pylori* показало достоверное повышение интенсивности и площади

Таблица 1. Показатели хемилюминесцентной реакции моноцитов крови у детей с эрозивно-язвенным поражением желудка и 12-перстной кишки, ассоциированной с обсемененностью бактериями *H. pylori*

Table 1. Indicators of chemiluminescence reaction of monocytes of blood at children with erosive ulcer damage of a stomach and duodenum of *H. pylori* associated with an the increased concentration bacteria

Показатели Characteristics	Высокая обсемененность <i>H. pylori</i> Increased concentration <i>H. pylori</i> N = 22	Низкая обсемененность <i>H. pylori</i> Low concentration <i>H. pylori</i> N = 22	P
Люминол-зависимая реакция/Luminol-dependent reaction			
Спонтанная реакция/Spontaneous reaction			
T _{max} (с)	1010 (575–1694)	547 (103–1637)	
I _{max} (о.е.)	743 (231–1728)	329 (258–449)	= 0,034
S _{max} × 10 ⁴ (о.е.)	269,1 (54,0–618,2)	121,9 (61,9–397,0)	= 0,034
Зимозан-индуцированная реакция/Zimozan-induced reaction			
T _{max} (с)	1166 (855–1819)	887 (186–1482)	
I _{max} (о.е.)	2291 (219–8479)	409 (292–1468)	
S _{max} × 10 ⁴ (о.е.)	731,6 (84,1–2083,0)	121,9 (61,8–397,1)	= 0,023
ИА/IA	2 (1–3)	1 (1–2)	
Люцигенин-зависимая реакция/Lucigenin-induced reaction			
Спонтанная реакция/Spontaneous reaction			
T _{max} (с)	1201 (608–1386)	461 (68–1141)	= 0,004
I _{max} (о.е.)	285 (203–404)	241 (190–362)	
S _{max} × 10 ⁴ (о.е.)	116,9 (70,3–163,1)	95,3 (64,1–154,0)	
Зимозан-индуцированная реакция/Zimozan-induced reaction			
T _{max} (с)	1669 (1314–2092)	760 (130–1424)	= 0,009
I _{max} (о.е.)	595 (212–1326)	276 (216–681)	
S _{max} × 10 ⁴ (о.е.)	197,3 (55,3–391,0)	111,5 (66,5–208,2)	
ИА/IA	2 (2–3)	1 (1–1)	= 0,013

Таблица 2. Показатели хемилюминесцентной реакции моноцитов крови у детей с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. pylori*, с анти-CagA серологическим иммунным ответом

Table 2. Indicators of chemiluminescence reaction of monocytes of blood at children with erosive ulcer damage of a stomach and duodenum of *H. pylori* associated with anti-CagA serological immune response

Показатели Characteristics	CagA-отрицательные CagA-negative N = 23	CagA-положительные CagA-positive N = 21	P
Люминол-зависимая реакция/Luminol-dependent reaction			
Спонтанная реакция/Spontaneous reaction			
T _{max} (с)	500 (68–1270)	1010 (234–1694)	= 0,004
I _{max} (о.е.)	323 (159–735)	750 (231–1728)	= 0,0497
S _{max} × 10 ⁴ (о.е.)	127,9 (54,1–267,2)	254,7 (52,6–618,2)	= 0,0497
Зимозан-индуцированная реакция/Zimozan-induced reaction			
T _{max} (с)	411 (302–1347)	1165 (855–1819)	
I _{max} (о.е.)	644 (179–2993)	1041 (219–5234)	
S _{max} × 10 ⁴ (о.е.)	180,8 (53,3–767,4)	326,6 (84,1–1451,0)	
ИА/IA	2 (1–4)	1 (1–3)	
Люцигенин-зависимая реакция/Lucigenin-dependent reaction			
Спонтанная реакция/Spontaneous reaction			
T _{max} (с)	548 (109–1386)	1155 (80–1370)	= 0,037
I _{max} (о.е.)	183 (149–308)	288 (203–404)	= 0,044
S _{max} × 10 ⁴ (о.е.)	70,3 (39,6–134,1)	120,4 (53,0–163,1)	
Зимозан-индуцированная реакция/Zimozan-induced reaction			
T _{max} (с)	1314 (384–1512)	1721 (1097–2547)	
I _{max} (о.е.)	408 (150–867)	464 (144–1058)	
S _{max} × 10 ⁴ (о.е.)	145,6 (55,3–311,1)	101,8 (40,4–264,8)	
ИА/IA	1 (1–3)	2 (1–2)	

под кривой спонтанной реакции и площади под кривой в зимозан-индуцированном процессе относительно активности моноцитов в группе с низкой обсемененностью (табл. 1). В люцигенин-зависимой хемилюминесцентной реакции в группе больных с высокой обсемененностью *H. pylori* наблюдается достоверное повышение времени выхода на пик в спонтанной реакции и зимозан-индуцированном процессе при повышении индекса активации по сравнению с фагоцитарной активностью моноцитов в группе с низкой обсемененностью.

Дальнейшим этапом эксперимента было выявление CagA-позитивных штаммов *H. pylori* у детей с эрозивно-язвенным поражением желудка и 12-перстной кишки. Гистологическая картина СОЖ у детей с анти-CagA антителами характеризуется более тяжелой степенью деструкции слизистой оболочки с более выраженными признаками воспаления (в первую очередь тяжелую степень нейтрофильной инфильтрации, а также наличие лимфоидных фолликулов) в сравнении с серонегативными пациентами. Цитотоксин-ассоциированный ген CagA был одним из первых токсинов *H. pylori*, с которым связывали его патогенность. CagA-продукт одного из генов «островка патогенности» *H. pylori* [6].

Исследование хемилюминесцентной активности моноцитов крови у больных с анти-CagA антителами показало достоверное повышение времени выхода на пик, интенсивности и площади под кривой в спонтанном процессе в люминол-зависимой реакции и времени выхода на пик и интенсивности в спонтанной хемилюминесцентной реакции где активатором является люцигенин (табл. 2).

Обсуждение

В результате исследования было установлено повышение активности кислород-зависимого фагоцитоза моноцитов крови у детей с эрозивно-язвенным поражением желудка и 12-перстной кишки, ассоциированным с *H. pylori*, при повышении обсемененности бактериями *H. pylori*. «Колонизаторские» способности *H. pylori* во многом обусловлены его высокой мобильностью: благодаря спиралевидной форме и наличию мощных жгутиков он может очень быстро проникать внутрь защитного слоя вязкий слизи. Уреаза, активируя моноциты и нейтрофилы, выступая в качестве аттрактанта лейкоцитов, стимулирует секрецию цитокинов, образование

оксида азота и радикалов кислорода, усиливает воспалительный процесс [7]. Увеличение обсемененности бактериями *H. pylori* повышает степень воспаления СОЖ. При воспалении активные фагоциты интенсивнее генерируют образование активных форм кислорода, свободных радикалов и продуктов перекисного окисления.

Цитотоксин-ассоциированный ген CagA был одним из первых токсинов *H. pylori*, с которым связывали его патогенность. CagA — продукт одного из генов «островка патогенности» *H. pylori* [13]. CagA, благодаря гомологичности компонентам IV типа секреторной системы эпителия, инъецируется в клетки хозяина, где подвергается дальнейшему фосфорилированию. CagA способствует изменению цитоскелета эпителиальных клеток, в частности формированию пьедестала при адгезии *H. pylori* к эпителию СОЖ. CagA, попадая в эпителий, стимулирует внутриклеточную сигнальную систему SHP-2, выработку провоспалительного хемокина IL-8, активирующего процессы миграции нейтрофилов в СОЖ и способствующего активации и транслокации в ядро основного провоспалительного белка NF- κ B, где под его воздействием включаются гены, обеспечивающие дальнейшую продукцию провоспалительных цитокинов: IL-1 β , TNF α и IFN γ . CagA (+) штаммы активируют рецептор эпителиального фактора роста (EGFR), который в свою очередь влияет на экспрессию генов, регулирующих процессы апоптоза. CagA-позитивные штаммы *H. pylori*, как правило, сопровождаются более высокой степенью воспалительной активности, чем CagA-негативные. В результате такого воздействия повышается функциональная активность моноцитов, поскольку именно они являются «профессиональными» фагоцитами. Способность к фагоцитозу в них выражена больше, чем у других лейкоцитов. Характерной особенностью моноцитов является способность к процессингу и презентации фагоцитированных антигенов в комплексе с МНС II [1, 3, 14]. Такие представленные антигены могут распознаваться Т-лимфоцитами, причем функции моноцитов и Т-клеток взаимосвязаны: моноциты могут активировать Т-клетки и получать от них активационные сигналы [15, 16], в результате чего наблюдается клеточно-опосредованный механизм активации иммунитета (Th1-тип), приводящий к дальнейшему прогрессированию воспалительной реакции. Кроме того, макрофаги способны и напрямую фагоцитировать и обезвреживать *H. pylori* [8].

Список литературы/References

1. Коленчукова О.А., Смирнова С.В., Савченко А.А. Особенности люминол- и люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов у больных хроническим риносинуситом // Медицинская иммунология. 2010. Т. 12, № 4–5. С. 437–440. [Kolenchukova O.A., Savchenko A.A., Smirnova S.V. Features of luminol- and lucigenin-induced chemiluminescence of neutrophilic granulocytes in patients with chronic rhinosinusitis. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2010, vol. 12, no. 4–5, pp. 437–440. doi: 10.15789/1563-0625-2010-4-5-437-440 (In Russ.)]

2. Маев И.В., Кочетов С.А. Клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori* у пациентов с железодефицитной анемией: особенности комплексного подхода к терапии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. Т. 26, № 1. С. 29–36. [Mayev I.V., Kochetov S.A. Clinical significance of *Helicobacter pylori* infection in iron-deficiency anemia: features of comprehensive treatment approach. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* = *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, 2016, vol. 26, no. 1, pp. 29–36. (In Russ.)]
3. Нестерова И.В., Швыдченко И.Н., Фомичева Е.В., Синельникова Е.Ю., Роменская В.А., Рожкова Г.Г., Фесенко И.В. Фенотипические и функциональные характеристики нейтрофильных гранулоцитов человека в норме // Наука Кубани. 2007. № 4. С. 38–43. [Nesterova I.V., Shvydchenko I.N., Fomicheva E.V., Sinelnikova E.Yu., Romenskaya V.A., Rozhkova G.G., Fesenko I.V. Phenotypic and functional characteristics of human neutrophilic granulocytes are normal. *Nauka Kubani* = *Science of Kuban*, 2007, no. 4, pp. 38–43. (In Russ.)]
4. Нижевич А.А., Кучина Е.С., Ахмадеева Э.Н. Значение анти-CagA серологического иммунного ответа у детей с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori* // Фундаментальные исследования. 2012. № 4. С. 212–215. [Nizhevich A.A., Kuchina E.S., Akhmadeeva E.N. Significance of anti-CagA serological immune response in children with gastric and duodenal ulcer associated with *Helicobacter pylori*. *Fundamental'nye issledovaniya* = *Fundamental Research*, 2012, no. 4, pp. 212–215. (In Russ.)]
5. Сафина Д.Д., Абдулхаков С.Р., Абдулхаков Р.А. Эрадикационная терапия *Helicobacter pylori*: настоящее и будущее // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016. № 11 (135). С. 84–93. [Safina D.D., Abdulkhakov S.R., Abdulkhakov R.A. Eradication therapy of *Helicobacter pylori*: present and future. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* = *Experimental and Clinical Gastroenterology*, 2016, no. 11 (135), pp. 84–93. (In Russ.)]
6. Шанова Н.О., Прохорова Л.В. Возможности повышения эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. Т. 26, № 2. С. 11–18. [Schanova N.O., Prokhorova L.V. Improvement of *Helicobacter pylori* eradication efficacy at stomach and duodenum peptic ulcers. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* = *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, 2016, vol. 26, no. 2, pp. 11–18. (In Russ.)]
7. Appleby L.J., Nausch N., Midzi N., Mduluza T., Allen J.E., Mutapi F. Sources of heterogeneity in human monocyte subsets. *Immunol. Lett.*, 2013, vol. 152, iss. 1, pp. 32–41. doi: 10.1016/j.imlet.2013.03.004
8. Gordon S., Pluddemann A. Tissue macrophages: heterogeneity and functions. *BMC Biol.*, 2017, vol. 15, no. 1: 53, 18p. doi: 10.1186/s12915-017-0392-4
9. Hristov M., Schmitz S., Nauwelaers F., Weber C. A flow cytometric protocol for enumeration of endothelial progenitor cells and monocyte subsets in human blood. *J. Immunol. Methods*, 2012, vol. 381, no. 1, pp. 9–13. doi: 10.1016/j.jim.2012.04.003
10. Lauvau G., Chorro L., Spaulding E., Soudja S.M. Inflammatory monocyte effector mechanisms. *Cell. Immunol.*, 2014, vol. 291, iss. 1–2, pp. 32–40. doi: 10.1016/j.cellimm.2014.07.007
11. Luiders J., Cyfra M., Johnson P., Auer I. Impact of the new Beckman Coulter Cytomics FC 500 5-color flowcytometer on a regional flow cytometry clinical laboratory service. *Lab. Hematol.*, 2004, vol. 10, no. 2, pp. 102–108. doi: 10.1532/LH96.04121
12. Nocca G., De Sole P., Gambarini G., De Palma F., Parziale V., Giardina B., Lupi A. Alteration of monocytic cell oxidative burst caused by methacrylic monomers present in dental materials: a chemiluminescence study. *Luminescence*, 2006, vol. 21, iss. 3, pp. 202–206. doi: 10.1002/bio.909
13. Pilotto A., Franceschi M. *Helicobacter pylori* infection in older people. *World J. Gastroenterol.*, 2014, vol. 20, no. 21, pp. 6364–6373. doi: 10.3748/wjg.v20.i21.6364
14. Skrzeczyńska-Moncznik J., Bzowska M., Loseke S., Grage-Griebenow E., Zembala M., Pryjma J. Peripheral blood CD14^{high} CD16⁺ monocytes are main producers of IL-10. *Scand. J. Immunol.*, 2008, vol. 67, iss. 2, pp. 152–159. doi: 10.1111/j.1365-3083.2007.02051.x
15. Shi C., Pamer E.G. Monocyte recruitment during infection and inflammation. *Nat. Rev. Immunol.*, 2011, vol. 11, pp. 762–774. doi: 10.1038/nri3070
16. Strehl C., Fangradt M., Fearon U., Gaber T., Buttgereit F., Veale D.J. Hypoxia: how does the monocyte-macrophage system respond to changes in oxygen availability? *J. Leukoc. Biol.*, 2014, vol. 95, iss. 2, pp. 233–241. doi: 10.1189/jlb.1212627

Авторы:

Коленчукова О.А., д.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии ФГБНУ НИИ медицинских проблем Севера, г. Красноярск, Россия;

Гвоздев И.Н., младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии ФГБНУ НИИ медицинских проблем Севера, г. Красноярск, Россия;

Горбачева Н.Н., научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии ФГБНУ НИИ медицинских проблем Севера, г. Красноярск, Россия;

Литвинова И.С., аспирант, ФГБНУ НИИ медицинских проблем Севера, г. Красноярск, Россия.

Authors:

Kolenchukova O.A., PhD, MD (Biology), Associate Professor, Leading Researcher, Laboratory of Molecular Cell Physiology and Pathology, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Gvozdev I.N., Junior Researcher, Laboratory of Molecular Cell Physiology and Pathology, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Gorbacheva N.N., Researcher, Laboratory of Molecular Cell Physiology and Pathology, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Litvinova I.S., PhD Candidate, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Поступила в редакцию 08.09.2017
Отправлена на доработку 27.02.2018
Принята к печати 22.03.2018

Received 08.09.2017
Revision received 27.02.2018
Accepted 22.03.2018