

# РЕГУЛЯТОРНОЕ ВЛИЯНИЕ МОНОЦИТОВ КРОВИ НА ПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ ГРАНУЛОЦИТАРНЫХ ЛЕЙКОЦИТОВ И СОСТОЯНИЕ ИХ РЕСПИРАТОРНОГО ВЗРЫВА ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ ГНОЙНОМ ПЕРИТОНИТЕ

А.А. Савченко<sup>1,2</sup>, А.Г. Борисов<sup>1,2</sup>, Д.В. Черданцев<sup>2</sup>, О.В. Первова<sup>2</sup>,  
И.В. Кудрявцев<sup>3,4</sup>, В.Д. Беленюк<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> ФГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗРФ, г. Красноярск, Россия

<sup>3</sup> ФГБНУ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup> ФГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** Целью исследования явилось изучение регуляторного влияния моноцитов и их субпопуляций на популяционный состав гранулоцитарных лейкоцитов и состояние их респираторного взрыва при распространенном гнойном перитоните (РГП). Обследовано 24 пациента с острыми хирургическими заболеваниями и травмами органов брюшной полости, осложнившимися РГП, в возрасте 30–65 лет. В качестве контроля обследовано 25 относительно здоровых людей аналогичного возрастного диапазона. Исследование популяционного состава моноцитов и гранулоцитарных лейкоцитов крови осуществляли по двухплатформенной технологии на гематологическом анализаторе Sysmex XE-5000 (Sysmex Inc., США) и проточном цитометре FC-500 (Beckman Coulter, США) с применением набора антител Cytodiff (Beckman Coulter, США). Исследование количества моноцитов, экспрессирующих HLA-DR- и CD64-рецептор, проводили методом проточной цитометрии с использованием прямой иммунофлуоресценции цельной периферической крови. Состояние респираторного взрыва нейтрофильных гранулоцитов исследовали с помощью хемилюминесцентного анализа на 36-канальном хемилюминесцентном анализаторе БЛМ-3607 (ООО «МедБиоТех», Россия). В качестве индикаторов хемилюминесценции использовали люминол и люцигенин. Усиление хемилюминесценции, индуцированной зимозаном, оценивали отношением площади индуцированной хемилюминесценции к площади спонтанной и определяли как индекс активации. Установлено, что иммунновоспалительный процесс при РГП характеризуется снижением количества классических моноцитов в периферической крови и увеличением содержания неклассических моноцитов. При РГП в периферической крови понижается уровень моноцитов, экспрессирующих HLA-DR-рецепторы. Изменение соотношения субпопуляций моноцитов характеризует повышение роли провоспалительной фракции в патогенезе РГП. Изменения в популяционном составе гранулоцитов в крови у больных РГП также характе-

## Адрес для переписки:

Кудрявцев Игорь Владимирович  
197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. 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, Akademika Pavlova str., 12,  
Scientific Research Institute of Experimental Medicine.  
Phone: +7 (812) 234-29-29.  
E-mail: igorek1981@yandex.ru

## Библиографическое описание:

Савченко А.А., Борисов А.Г., Черданцев Д.В., Первова О.В., Кудрявцев И.В., Беленюк В.Д. Регуляторное влияние моноцитов крови на популяционный состав гранулоцитов и состояние их респираторного взрыва при распространенном гнойном перитоните // Инфекция и иммунитет. 2018. Т. 8, № 2. С. 201–201. doi: 10.15789/2220-7619-2018-2-201-210

## Citation:

Savchenko A.A., Borisov A.G., Cherdantsev D.V., Pervova O.V., Kudryavtsev I.V., Belenyuk V.D. Regulatory influence of blood monocytes on the population composition of granulocytes and the state of their respiratory burst in the widespread purulent peritonitis // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2018, vol. 8, no. 2, pp. 201–201. doi: 10.15789/2220-7619-2018-2-201-210

ризируют развитие острого воспалительного процесса. При этом наблюдается снижение количества базофилов в периферической крови, что, по-видимому, определяется наличием аллергического компонента при РГП и, соответственно, их миграцией в зону воспаления. У больных РГП обнаружена активация респираторного взрыва гранулоцитов крови, интенсивность которого определяется синтезом первичных и вторичных активных форм кислорода. Результаты корреляционного анализа позволили установить, что при РГП повышается регуляторная роль неклассических моноцитов, направленная на стимуляцию воспалительных процессов (повышение количества зрелых и незрелых форм нейтрофилов и стимуляция активности респираторного взрыва гранулоцитов). Выявленные особенности регуляторного влияния моноцитов на популяционный состав и интенсивность респираторного взрыва гранулоцитов могут быть использованы при разработке иммунотерапевтических методов, направленных на снижение активности воспалительного процесса при РГП.

**Ключевые слова:** перитонит, моноциты, гранулоциты, фенотип, популяционный состав, регуляция, респираторный взрыв.

## REGULATORY INFLUENCE OF BLOOD MONOCYTES ON THE POPULATION COMPOSITION OF GRANULOCYTES AND THE STATE OF THEIR RESPIRATORY BURST IN THE WIDESPREAD PURULENT PERITONITIS

Savchenko A.A.<sup>a,b</sup>, Borisov A.G.<sup>a,b</sup>, Cherdancev D.V.<sup>b</sup>, Pervova O.V.<sup>b</sup>, Kudryavcev I.V.<sup>c,d</sup>, Belenyuk V.D.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> 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

<sup>b</sup> Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation

<sup>c</sup> Research Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>d</sup> Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Abstract.** The aim of the study was to investigate the regulatory effect of monocytes and their subpopulations on the population composition of granulocyte leukocytes and the state of their respiratory burst in widespread purulent peritonitis (WPP). The study involved 24 patients aged 30-65 with acute surgical diseases and injuries of abdominal organs complicated by WPP. As a control 25 relatively healthy people of the same age range were examined. A study of the population composition of monocytes and granulocyte leukocytes in blood was performed using a two-platform technology on the hematological analyzer Sysmex XE-5000 (Sysmex Inc., USA) and FC-500 flow cytometer (Beckman Coulter, USA) using the Cytodiff antibody kit (Beckman Coulter, USA). A study of the monocytes number expressing HLA-DR- and CD64-receptor was performed by flow cytometry using direct immunofluorescence of whole peripheral blood. The respiratory burst state of neutrophilic granulocytes was studied by chemiluminescence analysis on a 36-channel chemiluminescence analyzer BLM-3607 (MedBioTech, Russia). As indicators of chemiluminescence were used luminol and lucigenin. The enhancement of chemiluminescence induced by zymosan was evaluated by the ratio of the area of the induced chemiluminescence to the spontaneous area and was defined as the activation index. It has been established that the immune-inflammatory process in WPP is characterized by a decrease in the number of classical monocytes in the peripheral blood and an increase in the content of non-classical monocytes. In WPP in peripheral blood the level of monocytes expressing HLA-DR receptors decreases. The change in the ratio of monocytes subpopulations characterizes the increase in the role of the proinflammatory fraction in the WPP pathogenesis. Changes in the population composition of granulocytes in the blood in patients with WPP also characterize the development of an acute inflammatory process. In this case, there is a decrease in the number of basophils in the peripheral blood, which, apparently, is determined by the presence of an allergic component in WPP and, accordingly, their migration to the inflammation area. In patients with WPP activation of a respiratory burst of granulocytes of blood was detected, the intensity of which is determined by the synthesis of primary and secondary active oxygen species. The results of the correlation analysis made it possible to establish that in WPP the regulatory role of non-classical monocytes increases aimed at stimulating the inflammatory processes (an increase in the number of mature and immature forms of neutrophils and stimulation of the activity of a respiratory explosion of granulocytes). The revealed features of the regulatory effect of monocytes on the population composition and the intensity of the respiratory burst of granulocytes can be used in the development of immunotherapeutic methods aimed at reducing the activity of the inflammatory process in WPP.

**Key words:** peritonitis, monocytes, granulocytes, phenotype, population composition, regulation, respiratory burst.

## Введение

Исследования механизмов регуляции инфекционно-воспалительных процессов до сих пор привлекают пристальное внимание. Связано это, прежде всего, с необходимостью определения фундаментальных процессов иммунной регуляции воспаления, что позволит

разрабатывать новые методы лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, тяжесть течения которых может создавать риски для жизни пациента. Одним из таких заболеваний является распространенный гнойный перитонит (РГП). Летальность данного заболевания даже при использовании мощного арсенала средств интенсивной терапии сохраняется

на уровне 32,0–43,9%, а при генерализации инфекции и развитии полиорганной недостаточности может достигать 75,8–100% [26, 29]. Характер течения заболевания и исход, а также вероятность развития инфекционных осложнений определяются не только тяжестью основного патологического процесса, адекватностью оперативного вмешательства и медикаментозного лечения в послеоперационном периоде, но и зависят от происходящих изменений в системе иммунитета [5].

Основными эффекторными клетками воспалительного процесса являются гранулоциты, которые являются высокореактивным звеном врожденного иммунитета, первыми мигрируя в очаг воспаления [5, 13, 28]. Эффективность противомикробной защиты организма во многом зависит от фагоцитоза и механизмов внешнего киллинга гранулоцитов [7, 11, 14]. Гранулоциты чувствительны к регуляторному воздействию как со стороны регуляторных систем организма, так и самой иммунной системы. Lan F. et al. (2016) установил, что нейтрофильные гранулоциты при воздействии IL-33 на фоне перитонита повышали уровень миграционной активности, более активно экспрессировали рецепторы для компонентов комплемента и синтезировали активные формы кислорода (АФК) [21]. В то же время, как отмечает Watzlawick R. et al. (2015), интенсивность воспалительной реакции должна контролироваться, что реализуется, в частности, через IL-27, повышение концентрации которого вызывало снижение выхода гранулоцитов из костного мозга и ингибировало их миграцию в перитонеальную полость при РГП [31]. Нами ранее обнаружено, что при РГП нарушается цитокиновая регуляция респираторного взрыва нейтрофилов [7]. Все это определяет необходимость дальнейших исследований регуляторного влияния на функцию гранулоцитарных лейкоцитов при перитонитах.

Моноциты также являются клетками врожденного иммунитета. В настоящее время интерес к данной популяции клеток крови определяется преимущественно двумя направлениями: участие моноцитов в воспалительных процессах и дифференцировка моноцитов в макрофаги и дендритные клетки [10, 23, 27]. Однако необходимо отметить, что и сами моноциты, также как и их потомки — макрофаги и дендритные (стимулирующие развитие адаптивного иммунного ответа в качестве антигенпрезентирующих клеток), являются регуляторными клетками, в том числе, и для клеток врожденного иммунитета [2, 8, 24]. К тому же моноциты, долгое время рассматривающиеся в качестве моноклеточной популяции, на сегодняшний день, в зависимости от экспрессии CD16-рецептора, делятся на две основные субпопуляции: классические моноциты (CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>) и неклассические (CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>) [1, 6, 16]. При этом регуляторная роль субпопуляций моноцитов на гранулоцитарные клетки крови при РГП до сих пор не изучена.

Целью исследования явилось изучение регуляторного влияния моноцитов и их субпопуляций на популяционный состав гранулоцитарных лейкоцитов и состояние их респираторного взрыва при РГП.

## Материалы и методы

На базе Красноярского краевого гнойно-септического центра КГБУЗ «Краевая клиническая больница» до начала лечения обследовано 24 пациента с острыми хирургическими заболеваниями и травмами органов брюшной полости, осложнившимися РГП, в возрасте 30–65 лет. Из исследования были исключены пациенты, у которых причиной РГП являлись: острый деструктивный панкреатит (панкреонекроз), тотальный мезентериальный тромбоз, онкологические заболевания, туберкулез. В качестве контроля обследовано 25 относительно здоровых людей аналогичного возрастного диапазона.

Исследование популяционного состава моноцитов и гранулоцитарных лейкоцитов крови осуществляли по двухплатформенной технологии на гематологическом анализаторе Sysmex ХЕ-5000 (Sysmex Inc., США) и проточном цитометре FC-500 (Beckman Coulter, США) с использованием набора антител CytoDiff: CD36-FITC, CD2-PE, CD294(CRTH2)-PE, CD19-ECD, CD16-PC5 и CD45-PC7 [4]. Пробоподготовку осуществляли в соответствии с инструкцией изготовителя: 100 мкл цельной крови инкубировали с 10 мкл красителя CytoDiff в течение 20 мин при комнатной температуре. Лизис эритроцитов проводили по безотмывочной технологии с использованием реагента VersaLyse (Beckman Coulter, США). Анализ и подсчет процентного и абсолютного количества клеток проводились после регистрации 20 000 лейкоцитов с использованием программы автоматического гейтирования CytoDiff CXP (Beckman Coulter, США) [19].

Исследование количества моноцитов, экспрессирующих HLA-DR- и CD64-рецептор, проводили методом проточной цитометрии с использованием прямой иммунофлуоресценции цельной периферической крови с помощью моноклональных антител (Beckman Coulter, США), меченных FITC (fluorescein isothiocyanate), PE (phycoerythrin), ECD (phycoerythrin-Texas Red-X) и PC5 (phycoerythrin-cyanin 5) в следующей панели: HLA-DR-FITC/CD14-PE/CD45-ECD/CD64-PC5. Пробоподготовку и цитометрический анализ осуществляли по стандартной методике [3, 22]. В каждой пробе анализировали не менее 50 000 моноцитов.

Состояние респираторного взрыва нейтрофильных гранулоцитов исследовали с помощью хемилюминесцентного анализа [7]. В качестве индикаторов хемилюминесценции использовали люминол и люцигенин. Оценка спонтанной и зимозан-индуцированной хемилюминесценции осуществлялась в течение 90 мин на 36-канальном хемилюминесцентном анализаторе БЛМ-3607 (ООО «МедБиоТех», Россия). 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 индуцированной хемилюминесценции ( $S_{\text{инд.}}$ ) к площади спонтанной ( $S_{\text{спонт.}}$ ) и определяли как индекс активации ( $S_{\text{инд.}}/S_{\text{спонт.}}$ ).

Все исследования выполнены с информированного согласия испытуемых и в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Описание выборки производили с помощью подсчета медианы ( $Me$ ) и интерквартильного

размаха в виде 25 и 75 перцентилей ( $Q_{0,25}$  и  $Q_{0,75}$ ). Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна–Уитни. Для исследования силы взаимосвязей показателей вычислялся коэффициент ранговой корреляции по Спирмену. Статистический анализ осуществляли в пакете прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., 2007).

## Результаты

При исследовании популяционного состава моноцитов крови обнаружено, что у больных РГП снижено относительное количество классических моноцитов ( $SS^{\text{int}}CD16-CD2-CRTH2-CD19-CD36^+$ ), но повышается процентный и абсолютный уровень неклассических моноцитов ( $SS^{\text{int}}CD16^+CD2-CRTH2-CD19-CD36^+$ ) (табл. 1). При этом соотношение классических моноцитов с неклассическими при РГП в 2,9 раза снижено относительно контрольных значений. У больных РГП также снижено процентное содержание моноцитов, экспрессирующих HLA-DR-маркер.

При РГП в 1,4 раза повышается количество лейкоцитов в периферической крови (табл. 2). У обследованных пациентов выявляется увеличение относительного и абсолютного количе-

**Таблица 1. Количество моноцитов, экспрессирующих HLA-DR- и CD64-рецепторы, и их популяционный состав у больных РГП [ $Me (Q_{0,25} - Q_{0,75})$ ]**

Table 1. The number of monocytes expressing HLA-DR- and CD64-receptors and their population composition in patients with WPP [ $Me (Q_{0,25} - Q_{0,75})$ ]

Показатели Parameters	Контроль Control n = 25	Больные РГП WPP Patients n = 24	p
<b>Моноциты</b> Monocytes, %	5,3 (5,1–6,5)	4,8 (3,2–6,2)	
<b>Моноциты, <math>10^9/\text{л}</math></b> Monocytes, $10^9/\text{L}$	0,39 (0,34–0,40)	0,58 (0,27–0,70)	
<b>Классические моноциты</b> Classical monocytes, %	96,9 (96,2–97,4)	91,5 (68,0–95,1)	0,012
<b>Классические моноциты, <math>10^9/\text{л}</math></b> Classical monocytes, $10^9/\text{L}$	0,34 (0,21–0,38)	0,41 (0,14–0,63)	
<b>Неклассические моноциты</b> Nonclassical monocytes, %	3,1 (2,6–3,8)	8,5 (4,9–32,0)	0,012
<b>Неклассические моноциты, <math>10^9/\text{л}</math></b> Nonclassical monocytes, $10^9/\text{L}$	0,012 (0,008–0,020)	0,049 (0,017–0,159)	0,041
<b>Классические моноциты/Неклассические моноциты</b> Classical monocytes/Nonclassical monocytes	31,36 (25,52–38,10)	10,72 (2,23–19,44)	0,012
<b>HLA-DR<sup>+</sup>, %</b>	92,2 (72,4–96,9)	83,1 (63,3–88,9)	0,040
<b>HLA-DR<sup>+</sup>, <math>10^9/\text{л}</math></b>	0,34 (0,27–0,37)	0,48 (0,20–0,59)	
<b>CD64<sup>+</sup>, %</b>	76,1 (65,8–81,2)	76,2 (65,6–84,9)	
<b>CD64<sup>+</sup>, <math>10^9/\text{л}</math></b>	0,27 (0,23–0,36)	0,32 (0,18–0,58)	
<b>CD64<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>, %</b>	71,1 (56,3–77,7)	68,4 (50,0–78,6)	
<b>CD64<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>, <math>10^9/\text{л}</math></b>	0,27 (0,21–0,30)	0,30 (0,11–0,54)	

**Таблица 2. Популяционный состав гранулярных лейкоцитов крови у больных РГП [Me ( $Q_{0,25} - Q_{0,75}$ )]**  
 Table 2. The population composition of the granular blood leukocytes in the patients with WPP [Me ( $Q_{0,25} - Q_{0,75}$ )]

Показатели Parameters	Контроль Control n = 25	Больные РГП WPP Patients n = 24	p
Лейкоциты, $10^9/л$ Leukocytes, $10^9/L$	7,46 (6,50–7,75)	10,37 (7,79–12,42)	0,007
Юные Juveniles, %	0,11 (0,06–0,47)	0,13 (0,07–0,21)	
Юные, $10^9/л$ Juveniles, $10^9/L$	0,007 (0,005–0,036)	0,012 (0,007–0,021)	
Палочкоядерные нейтрофилы Bands, %	0,11 (0,08–0,40)	0,71 (0,17–4,38)	0,007
Палочкоядерные нейтрофилы, $10^9/л$ Bands, $10^9/L$	0,009 (0,005–0,024)	0,06 (0,02–0,33)	0,003
Сегментоядерные нейтрофилы Polymorphonuclear neutrophils, %	56,0 (45,7–60,5)	81,9 (74,9–86,9)	< 0,001
Сегментоядерные нейтрофилы, $10^9/л$ Polymorphonuclear neutrophils, $10^9/L$	3,91 (3,49–4,41)	7,93 (6,58–9,37)	< 0,001
Эозинофилы Eosinophils, %	2,5 (1,8–3,3)	2,0 (0,6–4,8)	
Эозинофилы, $10^9/л$ Eosinophils, $10^9/L$	0,18 (0,07–0,28)	0,18 (0,05–0,50)	
Базофилы Basophils, %	0,9 (0,3–1,2)	0,04 (0,02–0,08)	< 0,001
Базофилы, $10^9/л$ Basophils, $10^9/L$	0,051 (0,022–0,086)	0,004 (0,002–0,008)	< 0,001

ства палочкоядерных ( $SS^{high}CD45^{int}CD16^{-}CD2^{-}CRTH2^{-}$ ) и сегментоядерных ( $SS^{high}CD45^{high}CD16^{+}$ ) нейтрофилов, но при снижении процентного и абсолютного уровня базофилов ( $SS^{int}CD45^{int}CD16^{-}CD2^{+}$ ).

Исследование хемилюминесцентной активности гранулоцитов крови позволило установить, что при РГП увеличивается максимум интенсивности и площадь под кривой спонтанной и зимозан-индуцированной люцигенин-зависимой хемилюминесценции (табл. 3). Индекс активации по люцигенин-зависимой хемилюминесценции у обследованных пациентов в 4,6 раза превышает контрольные значения. Кроме того, у больных РГП в 2,8 раза увеличивается время выхода на максимум и в 4,1 раза повышается площадь под кривой спонтанной люминол-зависимой хемилюминесценции. В 3,2 раза при РГП увеличен максимум интенсивности и в 9,8 раза площадь под кривой зимозан-индуцированной люминол-зависимой хемилюминесценции. Индекс активации гранулоцитов по люминол-зависимой хемилюминесценции у больных РГП в 2,5 раза превышает контрольные значения.

С помощью корреляционного анализа исследована взаимосвязь моноцитов с уровнем различных популяций гранулоцитов крови и интенсивностью их хемилюминесцентной

активности. Обнаружено, что у лиц контрольной группы относительное количество  $HLA-DR^{+}$ -моноцитов отрицательно коррелирует со временем выхода на максимум спонтанной и зимозан-индуцированной люцигенин-зависимой хемилюминесценции гранулоцитов ( $r = -0,86$ ,  $p = 0,014$  и  $r = -0,87$ ,  $p = 0,012$  соответственно). Относительное содержание  $CD64^{+}$ -моноцитов также отрицательно взаимосвязано с абсолютным количеством лейкоцитов в крови ( $r = -0,69$ ,  $p = 0,028$ ), тогда как уровень моноцитов, одновременно экспрессирующих  $CD64$ - и  $HLA-DR$ -рецепторы, отрицательно коррелирует с абсолютным количеством лейкоцитов ( $r = -0,70$ ,  $p = 0,026$ ), а также временем выхода на максимум спонтанной и индуцированной люцигенин-зависимой хемилюминесценции гранулоцитов ( $r = -0,79$ ,  $p = 0,036$  и  $r = -0,82$ ,  $p = 0,023$  соответственно).

У больных РГП относительное содержание общих моноцитов в крови отрицательно коррелирует с процентным количеством юных гранулоцитов ( $r = -0,52$ ,  $p = 0,009$ ) и базофилом ( $r = -0,41$ ,  $p = 0,049$ ), а также положительно — с максимумом интенсивности зимозан-индуцированной люминол-зависимой хемилюминесценции ( $r = 0,65$ ,  $p = 0,011$ ) и индексом активации по люминол-зависимой хемилюминесценции гранулоцитов ( $r = 0,59$ ,  $p = 0,026$ ). Процентный

уровень классических моноцитов отрицательно взаимосвязан с относительным количеством палочкоядерных нейтрофилов ( $r = -0,46, p = 0,024$ ), тогда как процентное содержание неклассических моноцитов уже положительно коррелирует с данной фракцией гранулоцитов ( $r = 0,46, p = 0,024$ ) у больных РГП. Относительное количество HLA-DR<sup>+</sup>-моноцитов положительно коррелирует с такими респираторного взрыва, как максимумы интенсивности индуцированной люцигенин- и люминол-зависимой хемилюминесценции ( $r = 0,62, p = 0,033$  и  $r = 0,63, p = 0,021$  соответственно), а также с площадью под кривой зимозан-индуцированной люцигенин-зависимой хемилюминесценции ( $r = 0,59, p = 0,045$ ). Процентный уровень CD64<sup>+</sup>-моноцитов крови у обследованных пациентов положительно взаимосвязан с индексом активации по люцигенин-зависимой хемилюминесценции гранулоцитов ( $r = 0,72, p = 0,008$ ). Относительный уровень CD64<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>-моноцитов крови у больных РГП отрицательно взаимосвязан с процентным содержанием юных гранулоцитов ( $r = -0,68, p < 0,001$ ) и поло-

жительно — с количеством лейкоцитов в крови ( $r = 0,55, p = 0,007$ ), уровнем сегментоядерных нейтрофилов ( $r = 0,53, p = 0,009$ ) и максимумом зимозан-индуцированной люминол-зависимой хемилюминесценции ( $r = 0,62, p = 0,025$ ) гранулоцитов.

### Обсуждение

Иммуновоспалительная реакция при РГП характеризуется снижением процентного содержания классических моноцитов в периферической крови и увеличением относительного и абсолютного количества неклассических моноцитов. Субпопуляция классических моноцитов определяется как крупные клетки с высоким уровнем фагоцитарной активности. Для них характерен повышенный уровень экспрессии таких рецепторов, как CCR2, CD36, CD64, CD62L и низкий уровень синтеза TNF $\alpha$  и IL-1 [1, 16]. Неклассические моноциты представлены некрупными клетками с низкой фагоцитарной и оксидазной активностью. На их поверхности активно экспрессируются CX3CR1-, CD11c-

**Таблица 3. Хемилюминесцентная активность гранулоцитов у больных РГП [Me (Q<sub>0,25</sub> – Q<sub>0,75</sub>)]**

Table 3. Chemiluminescent activity of granulocytes in patients with WPP [Me (Q<sub>0,25</sub> – Q<sub>0,75</sub>)]

Показатели Parameters	Контроль Control n = 25	Больные РГП WPP Patients n = 24	p
<b>Спонтанная люцигенин-зависимая хемилюминесценция</b> Spontaneous lucigenin-dependent chemiluminescence			
T <sub>max</sub> , sec.	781 (536–1854)	954 (676–2055)	
I <sub>max</sub> , r.u. × 10 <sup>3</sup>	1,53 (0,65–3,70)	6,03 (1,77–20,56)	0,009
S, r.u. × sec. × 10 <sup>6</sup>	1,29 (0,95–4,57)	4,39 (1,92–23,26)	0,018
<b>Зимозан-индуцированная люцигенин-зависимая хемилюминесценция</b> Zymosan-induced lucigenin-dependent chemiluminescence			
T <sub>max</sub> , sec.	994 (458–1343)	1239 (747–1533)	
I <sub>max</sub> , r.u. × 10 <sup>3</sup>	5,07 (0,41–6,63)	41,34 (13,76–96,65)	0,002
S, r.u. × sec. × 10 <sup>6</sup>	1,30 (0,54–5,72)	38,16 (33,59–103,68)	< 0,001
S <sub>инд.</sub> /S <sub>спонт.</sub> S <sub>ind.</sub> /S <sub>spont.</sub>	1,10 (0,77–1,85)	5,09 (2,45–28,23)	< 0,001
<b>Спонтанная люминол-зависимая хемилюминесценция</b> Spontaneous luminol-dependent chemiluminescence			
T <sub>max</sub> , sec.	484 (239–962)	1340 (541–2976)	0,002
I <sub>max</sub> , r.u. × 10 <sup>3</sup>	16,95 (2,82–73,36)	27,54 (13,96–74,04)	
S, r.u. × sec. × 10 <sup>6</sup>	6,62 (3,28–35,71)	27,23 (14,33–81,72)	0,034
<b>Зимозан-индуцированная люминол-зависимая хемилюминесценция</b> Zymosan-induced luminol-dependent chemiluminescence			
T <sub>max</sub> , sec.	790 (428–1431)	837 (543–998)	
I <sub>max</sub> , r.u. × 10 <sup>3</sup>	39,75 (2,10–75,87)	128,16 (55,30–147,74)	0,025
S, r.u. × sec. × 10 <sup>6</sup>	16,96 (2,24–36,72)	166,86 (47,16–211,32)	0,006
S <sub>инд.</sub> /S <sub>спонт.</sub> S <sub>ind.</sub> /S <sub>spont.</sub>	1,21 (0,89–1,79)	3,04 (1,69–9,73)	0,016

**Примечание:** sec. — секунды, r.u. — relative units (относительные единицы).

Note: T<sub>max</sub> — time to maximum, I<sub>max</sub> — maximum intensity value, reflecting the maximum reactive oxygen species level synthesis, S — the area under the curve, describing total synthesis of reactive oxygen species during 90 min. S<sub>инд.</sub>/S<sub>спонт.</sub> — the ration between zymosan-induced and spontaneous luminal-dependent chemiluminescence.

и HLA-DR-молекулы, тогда как CD62L и CD64 практически отсутствует. Данная субпопуляция активно синтезирует провоспалительные цитокины (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6) и определяется как провоспалительная [6, 12]. Необходимо отметить, что повышение содержания неклассических моноцитов отмечено при различных инфекционно-воспалительных заболеваниях [12, 34]. Также особенностью моноцитов крови у больных РГП является снижение содержания HLA-DR<sup>+</sup>-клеток. HLA-DR (антиген главного комплекса гистосовместимости II класса) является гетеродимерным гликопротеином, экспрессируется на различных типах клеток иммунной системы и является критическим для осуществления эффективной антигенпрезентации [20, 32].

При РГП значительно меняется популяционный состав гранулоцитарных лейкоцитов. Так, на фоне повышения количества лейкоцитов в крови увеличивается относительное и абсолютное содержание палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, но при снижении процентного и абсолютного уровня базофилов. Выявленная при РГП нейтрофильная реакция является классической для инфекционно-воспалительных процессов. Однако также наблюдается реакция крови со стороны базофилов. Можно предположить, что значительное снижение количества базофилов определяется наличием аллергического компонента при РГП и, соответственно, их миграцией в зону воспаления [15, 25, 33].

Состояние дыхательного взрыва гранулоцитов крови было оценивалось по хемилюминесцентной реакции с двумя индикаторами — люцигенином и люминолом. Люцигенин-зависимая хемилюминесценция отражает уровень синтеза супероксид-радикала, относящийся к первичным АФК, который синтезируется мембранной НАДФН-оксидазой [18, 30]. Супероксид-радикал является наиболее бактерицидной АФК, но уровень цитотоксичности гранулоцитов также зависит и от вторичных АФК (гидроксильный радикал, перекись водорода и др.). Пул вторичных АФК формируется такими ферментами, как супероксиддисмутаза, каталаза, миелопероксидаза и др. [17]. При этом люминол способен вступать в хемилюминесцентную реакцию, как с первичной АФК, так и вторичными АФК [7, 9]. У больных РГП по сравнению с контрольными значениями повышен уровень спонтанного и зимозан-индуцированного синтеза супероксид-радикала гранулоцитами крови, при увеличении индекса активации клеток по люцигенин-зависимой хемилюминесценции. Индекс активации характеризует уровень метаболических резервов клеток, которые определяют возможность до-

полнительной индукции респираторного взрыва [5]. В частности, для стимуляции активности НАДФН-оксидазы необходимо повышение активности пентозофосфатного цикла и его субстратное наполнение [18, 30].

Респираторный взрыв гранулоцитов крови у больных РГП также характеризуется высоким уровнем спонтанного и индуцированного синтеза вторичных АФК. При этом также повышается уровень индекса активации люминол-зависимой хемилюминесценции, но при увеличении времени выхода на максимум спонтанного синтеза вторичных АФК. Время выхода на максимум характеризует период от момента регуляторного и/или антигенного воздействия на клетки до периода максимальной активации ферментов, синтезирующих АФК. Следовательно, у больных РГП при активации респираторного взрыва, тем не менее, выявляются показатели, отражающие нарушения в процессе синтеза вторичных АФК.

С помощью корреляционного анализа мы определили особенности регуляторного влияния моноцитов на гранулоцитарные клетки. Обнаружено, что у лиц контрольной группы популяционный состав моноцитов крови не влияет на популяционный состав гранулоцитов. При этом у лиц контрольной группы с показателями дыхательного взрыва гранулоцитов и уровнем лейкоцитов в крови взаимосвязаны только активированные моноциты, экспрессирующие HLA-DR<sup>-</sup> и CD64-рецепторы. Все взаимосвязи выявленные взаимосвязи отрицательные, что отражает наличие конкурентных взаимоотношений между активированными моноцитами и гранулоцитами крови.

У больных РГП обнаружены более многочисленные и разнообразные (как по знаку, так и по взаимосвязанным показателям) корреляционные связи. Содержание общих моноцитов отрицательно взаимосвязано с юными и базофильными гранулоцитами, что, с одной стороны, определяется воспалительной реакцией при данном заболевании (выброс незрелых лейкоцитов в кровь), с другой — миграцией базофилов в зону воспаления, что уже обсуждалось выше. Обнаружены взаимосвязи субпопуляционного состава моноцитов с уровнем палочкоядерных нейтрофилов. Причем если количество классических моноцитов отрицательно коррелирует с уровнем палочкоядерных нейтрофилов, то содержание неклассических — положительно. Подобные взаимосвязи еще раз характеризуют различную роль субпопуляций моноцитов в иммунопатогенезе инфекционно-воспалительных заболеваний. Также с популяционным составом гранулоцитов взаимосвязаны моноциты, экспрессирующие HLA-DR<sup>-</sup> и CD64-рецепторы. С показателями

респираторного взрыва гранулоцитов уровень общей фракции моноцитов крови у больных РГП, также как и активированные моноциты взаимосвязаны только положительно. В целом, можно заключить, что выявленные корреляционные взаимосвязи у больных РГП характеризуют повышение провоспалительной функции моноцитов и их стимулирующее влияние на функцию гранулоцитов.

## Заключение

При исследовании регуляторного влияния моноцитов и их субпопуляций на популяционный состав гранулоцитарных лейкоцитов и состояние их респираторного взрыва у больных РГП обнаружено, что иммуновоспалительный процесс при РГП характеризуется снижением количества классических моноцитов в периферической крови и увеличением содержания неклассических моноцитов. Также при РГП в периферической крови понижается уровень моноцитов, экспрессирующих HLA-DR-рецепторы. Изменение соотношения субпопуляций моноцитов характеризует повышение роли провоспалительной фракции в патогенезе РГП. Изменения в популяционном составе гранулоцитов в крови у больных РГП также характеризуют развитие острого воспалительного процесса. При этом наблюдается снижение количества базофилов в периферической крови, что, по-видимому, определяется наличием аллергического компонента при РГП и, соответственно, их миграцией в зону воспаления. У больных РГП обнаружена активация респираторного взрыва гранулоцитов крови, интенсивность которого

определяется синтезом первичных и вторичных АФК. Установлено, что респираторный взрыв гранулоцитов у обследованных пациентов поддерживается наличием внутриклеточных метаболических резервов. В то же время, при РГП выявляется увеличение времени выхода на максимум синтеза вторичных АФК, что определяет наличие нарушений в механизмах респираторного взрыва гранулоцитов. С помощью корреляционного анализа были охарактеризованы особенности регуляторного влияния моноцитов на гранулоцитарные клетки. Обнаружено, что, если у здоровых людей данные взаимосвязи немногочисленны и преимущественно отражают конкурентные взаимоотношения между активированными моноцитами и гранулоцитами крови, то при РГП корреляционные связи более многочисленные и разнообразные, как по знаку, так и по взаимосвязанным показателям. В целом результаты корреляционного анализа позволили установить, что при РГП повышается регуляторная роль неклассических моноцитов, направленная на стимуляцию воспалительных процессов (повышение количества зрелых и незрелых форм нейтрофилов и стимуляция активности респираторного взрыва гранулоцитов). Выявленные особенности регуляторного влияния моноцитов на популяционный состав и интенсивность респираторного взрыва гранулоцитов могут быть использованы при разработке иммунотерапевтических методов, направленных на снижение активности воспалительного процесса при РГП.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке Краевого государственного автономного учреждения «Красноярский краевой фонд поддержки научной и научно-технической деятельности».*

## Список литературы/References

1. Головкин А.С., Матвеева В.Г., Кудрявцев И.В., Григорьев Е.В., Великанова Е.А., Байракова Ю.В. Субпопуляции моноцитов крови при неосложненном течении периоперационного периода коронарного шунтирования // Медицинская иммунология. 2012. Т. 14, № 4–5. С. 305–312. [Golovkin A.S., Matveeva V.G., Kudryavtsev I.V., Grigoriev E.V., Velikanova E.A., Bairaikova Y.V. Blood monocyte subpopulations during uncomplicated coronary artery bypass surgery. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2012, vol. 14, no. 4–5, pp. 305–312. doi: 10.15789/1563-0625-2012-4-5-305-312 (In Russ.)]
2. Евстратова В.С., Ригер Н.А., Никитюк Д.Б., Ханферьян Р.А. Особенности секреции хемокинов мононуклеарными и дендритными клетками: роль гистаминовых рецепторов H3/H4-типа // Медицинская иммунология. 2016. Т. 18, № 5. С. 437–442. [Evstratova V.S., Riger N.A., Nikityuk D.B., Khanferyan R.A. Chemokine secretion patterns in mononuclear and dendritic cells: role of histamine type h3/h4 receptors. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2016, vol. 18, no. 5, pp. 437–442. doi: 10.15789/1563-0625-2016-5-437-442 (In Russ.)]
3. Кудрявцев И.В., Субботовская А.И. Опыт измерения параметров иммунного статуса с использованием шестицветного 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. doi: 10.15789/1563-0625-2015-1-19-26 (In Russ.)]
4. Савченко А.А., Борисов А.Г., Анисимова Е.Н., Беленюк В.Д., Кудрявцев И.В., Решетников И.В., Квятковская С.В., Цейликман В.Э., Зорин А.Н. Исследование фенотипа лейкоцитов крови у больных онихомикозами с помощью метода Hematoflow // Инфекция и иммунитет. 2015. Т. 5, № 4. С. 339–348. [Savchenko A.A., Borisov A.G., Anisimova E.N., Belenyuk V.D., Kudryavtsev I.V., Reshetnikov I.V., Kvjatkovskaja S.V., Cejlikman V.J., Zorin A.N. Blood leukocytes phenotyping by hematoflow method in patients with onychomycosis. *Infektsiya i иммунитет = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2015, vol. 5, no. 4, pp. 339–348. doi: 10.15789/2220-7619-2015-4-339-348 (In Russ.)]



5. Савченко А.А., Борисов А.Г., Здзитовецкий Д.Э., Гвоздев И.И. Особенности цитокиновой регуляции респираторного взрыва нейтрофилов крови в прогнозе развития абдоминального сепсиса у больных распространенным гнойным перитонитом // Медицинская иммунология. 2016. Т. 18, № 5. С. 475–482. [Savchenko A.A., Borisov A.G., Zdzitovetsky D.E., Gvozdev I.I. Cytokine regulation of respiratory burst in blood neutrophils for prediction of abdominal sepsis in patients with extended purulent peritonitis. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2016, vol. 18, no. 5, pp. 475–482. doi: 10.15789/1563-0625-2016-5-475-482 (In Russ.)]
6. Савченко А.А., Борисов А.Г., Модестов А.А., Мошев А.В., Кудрявцев И.В., Тоначева О.Г., Кошеев В.Н. Фенотипический состав и хемилюминесцентная активность моноцитов у больных почечноклеточным раком // Медицинская иммунология. 2015. Т. 17, № 2. С. 141–150. [Savchenko A.A., Borisov A.G., Modestov A.A., Moshev A.V., Kudryavtsev I.V., Tonacheva O.G., Koshcheev V.N. Monocytes subpopulations and chemiluminescent activity in patients with renal cell carcinoma. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2015, vol. 17, no. 2, pp. 141–150. doi: 10.15789/1563-0625-2015-2-141-150 (In Russ.)]
7. Савченко А.А., Здзитовецкий Д.Э., Борисов А.Г., Лузан Н.А. Хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов и уровни концентрации цитокинов у больных распространенным гнойным перитонитом // Цитокины и воспаление. 2013. Т. 12, № 1–2. С. 115–119. [Savchenko A.A., Zdzitovetskiy D.E., Borisov A.G., Luzan N.A. Neutrophil chemiluminescent activity and cytokine concentration levels in patients with extensive purulent peritonitis. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*, 2013, vol. 12, no. 1–2, pp. 115–119. (In Russ.)]
8. Agrawal A., Agrawal S., Gupta S. Role of dendritic cells in inflammation and loss of tolerance in the elderly. *Front. Immunol.*, 2017, vol. 8: 896. doi: 10.1155/2015/794072
9. Allen R.C. Neutrophil leukocyte: combustive microbicidal action and chemiluminescence. *J. Immunol. Res.*, 2015, vol. 2015: 794072, 11 p. doi: 10.1155/2015/794072
10. Baek K., Chung I. Cadmium exposure is associated with monocyte count and monocyte to HDL ratio, a marker of inflammation and future cardiovascular disease in the male population. *J. Korean Med. Sci.*, 2017, vol. 32, no. 9, pp. 1415–1422. doi: 10.3346/jkms.2017.32.9.1415
11. Cortjens B., Lutter R., Boon L., Bem R.A., van Woensel J.B. Pneumovirus-induced lung disease in mice is independent of neutrophil-driven inflammation. *PLoS ONE*, 2016, vol. 11, no. 12: e0168779. doi: 10.1371/journal.pone.0168779
12. Cox S.N., Serino G., Sallustio F., Blasi A., Rossini M., Pesce F., Schena F.P. Altered monocyte expression and expansion of non-classical monocyte subset in IgA nephropathy patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2015, vol. 30, iss. 7, pp. 1122–1232. doi: 10.1093/ndt/gfv017
13. El-Benna J., Hurtado-Nedelec M., Marzaioli V., Marie J.C., Gougerot-Pocidallo M.A., Dang P.M. Priming of the neutrophil respiratory burst: role in host defense and inflammation. *Immunol. Rev.*, 2016, vol. 273, iss. 1, pp. 180–193. doi: 10.1111/imr.12447
14. Fine N., Dimitriou I.D., Rullo J., Sandí M.J., Petri B., Haitsma J., Ibrahim H., La Rose J., Glogauer M., Kubes P., Cybulsky M., Rottapel R. GEF-H1 is necessary for neutrophil shear stress-induced migration during inflammation. *J. Cell Biol.*, 2016, vol. 215, no. 1, pp. 107–119. doi: 10.1083/jcb.201603109
15. Gilmore J.F., Kim M., LaSalvia M.T., Mahoney M.V. Treatment of enterococcal peritonitis with intraperitoneal daptomycin in a vancomycin-allergic patient and a review of the literature. *Perit. Dial. Int.*, 2013, vol. 33, no. 4, pp. 353–357. doi: 10.3747/pdi.2012.00277
16. Gordon S. Targeting a monocyte subset to reduce inflammation. *Circ. Res.*, 2012, iss. 110, no. 12, pp. 1546–1548. doi: 10.1161/RES.0b013e31825ec26d
17. Ichibangase T., Ohba Y., Kishikawa N., Nakashima K., Kuroda N. Evaluation of lophine derivatives as L-012 (luminol analog)-dependent chemiluminescence enhancers for measuring horseradish peroxidase and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. *Luminescence*, 2014, vol. 29, iss. 2, pp. 118–121. doi: 10.1002/bio.2513
18. Jha J.C., Watson A.M.D., Mathew G., de Vos L.C., Jandeleit-Dahm K. The emerging role of NADPH oxidase NOX5 in vascular disease. *Clin. Sci.*, 2017, vol. 131, no. 10, pp. 981–990. doi: 10.1042/CS20160846
19. Kahng J., Kim Y., Kim M., Oh E.J., Park Y.J., Han K. Flow cytometric white blood cell differential using CytoDiff is excellent for counting blasts. *Ann. Lab. Med.*, 2015, vol. 35, no. 1, pp. 28–34. doi: 10.3343/alm.2015.35.1.28
20. Laborde R.R., Lin Y., Gustafson M.P., Bulur P.A., Dietz A.B. Cancer vaccines in the world of immune suppressive monocytes (CD14<sup>+</sup>HLA-DR<sup>lo/neg</sup> cells): the gateway to improved responses *Front. Immunol.*, 2014, vol. 5, pp. 147. doi: 10.3389/fimmu.2014.00147
21. Lan F., Yuan B., Liu T., Luo X., Huang P., Liu Y., Dai L., Yin H. Interleukin-33 facilitates neutrophil recruitment and bacterial clearance in *S. aureus*-caused peritonitis. *Mol. Immunol.*, 2016, vol. 72, pp. 74–80. doi: 10.1016/j.molimm.2016.03.004
22. Maecker H., McCoy P., Nussenblatt R. Standardizing immunophenotyping for the human immunology project. *Nat. Rev. Immunol.*, 2012, vol. 12, pp. 191–200. doi: 10.1038/nri3158
23. Mao Y., Koga J.I., Tokutome M., Matoba T., Ikeda G., Nakano K., Egashira K. Nanoparticle-mediated delivery of pitavastatin to monocytes/macrophages inhibits left ventricular remodeling after acute myocardial infarction by inhibiting monocyte-mediated Inflammation. *Int. Heart J.*, 2017, vol. 58, iss. 4, pp. 615–623. doi: 10.1536/ihj.16-457
24. Oishi Y., Manabe I. Macrophages in age-related chronic inflammatory diseases. *NPJ Aging Mech. Dis.*, 2016, vol. 2: 16018. doi: 10.1038/npjamd.2016.18
25. Schwartz C., Eberle J.U., Voehringer D. Basophils in inflammation. *Eur. J. Pharmacol.*, 2016, vol. 778, pp. 90–95. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.04.049
26. Singal R., Dhar S., Zaman M., Singh B., Singh V., Sethi S. Comparative evaluation of intra-operative peritoneal lavage with super oxidized solution and normal saline in peritonitis cases; randomized controlled trial. *Maedica*, 2016, vol. 11, no. 4, pp. 277–285.
27. Singh T.P., Zhang H.H., Borek I., Wolf P., Hedrick M.N., Singh S.P., Kelsall B.L., Clausen B.E., Farber J.M. Monocyte-derived inflammatory Langerhans cells and dermal dendritic cells mediate psoriasis-like inflammation. *Nat. Commun.*, 2016, vol. 7:13581. doi: 10.1038/ncomms13581
28. Tan S.Y., Weninger W. Neutrophil migration in inflammation: intercellular signal relay and crosstalk. *Curr. Opin. Immunol.*, 2017, vol. 44, pp. 34–42. doi: 10.1016/j.coi.2016.11.002

29. Van Biesen W., Brown E.A. Diagnostic and therapeutic approach to peritonitis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2017, vol. 32, iss. 8, pp. 1283–1284. doi: 10.1093/ndt/gfx226
30. Wang H., Hartnett M.E. Roles of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase in angiogenesis: isoform-specific effects. *Antioxidants*, 2017, vol. 6, no. 2: 40. doi: 10.3390/antiox6020040
31. Watzlawick R., Kenngott E.E., Liu F.D., Schwab J.M., Hamann A. Anti-inflammatory effects of IL-27 in zymosan-induced peritonitis: inhibition of neutrophil recruitment partially explained by impaired mobilization from bone marrow and reduced chemokine levels. *PLoS ONE*, 2015, vol. 10, no. 9: 0137651. doi: 10.1371/journal.pone.0137651
32. Winkler M.S., Rissiek A., Priefler M., Schwedhelm E., Robbe L., Bauer A., Zahrt C., Zoellner C., Kluge S., Nierhaus A. Human leucocyte antigen (HLA-DR) gene expression is reduced in sepsis and correlates with impaired TNF $\alpha$  response: a diagnostic tool for immunosuppression? *PLoS ONE*, 2017, vol. 12, no. 8: e0182427. doi: 10.1371/journal.pone.0182427
33. Yamanishi Y., Karasuyama H. Basophils and mast cells in immunity and inflammation. *Semin. Immunopathol.*, 2016, vol. 38, iss. 5, pp. 535–537. doi: 10.1007/s00281-016-0582-0
34. Ziegler-Heitbrock L. Monocyte subsets in man and other species. *Cell. Immunol.*, 2014, vol. 289, iss. 1–2, pp. 135–139. doi: 10.1016/j.cellimm.2014.03.019

**Авторы:**

**Савченко А.А.**, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии ФГБНУ НИИ медицинских проблем Севера, г. Красноярск, Россия; зав. кафедрой физиологии ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, г. Красноярск, Россия;

**Борисов А.Г.**, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии ФГБНУ НИИ медицинских проблем Севера, г. Красноярск, Россия; доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, г. Красноярск, Россия;

**Черданцев Д.В.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой и клиникой хирургических болезней им. проф. А.М. Дыхно с курсом эндоскопии и эндохирургии ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, г. Красноярск, Россия;

**Первова О.В.**, д.м.н., профессор кафедры и клиники хирургических болезней им. проф. А.М. Дыхно с курсом эндоскопии и эндохирургии ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, г. Красноярск, Россия;

**Кудрявцев И.В.**, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории общей иммунологии ФГБНУ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия; доцент кафедры иммунологии ФГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия;

**Беленюк В.Д.**, младший научный сотрудник лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии ФГБНУ НИИ медицинских проблем Севера, г. Красноярск, Россия.

**Authors:**

**Savchenko A.A.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head of Laboratory of Molecular Cell Physiology and Pathology, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation; Head of the Department of Physiology, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation;

**Borisov A.G.**, PhD (Medicine), Leading Researcher, Laboratory of Molecular Cell Physiology and Pathology, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation; Associate Professor, Department of Infectious Diseases, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation;

**Cherdantsev D.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Department and Clinic Surgical Diseases named after prof. A.M. Dychno with the course of endoscopy and endosurgery, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation;

**Pervova O.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor of the Department and Clinic Surgical Diseases named after prof. A.M. Dychno with the course of endoscopy and endosurgery, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation;

**Kudryavtsev I.V.**, PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Immunology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation; Associate Professor, Department of Immunology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation;

**Belenyuk V.D.**, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Cell Physiology and Pathology, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation.