

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ПЕРЕПРОГРАММИРОВАНИЕ IN VITRO ТРАНСФОРМИРОВАННОГО ФЕНОТИПА 2 СУБПОПУЛЯЦИЙ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ ДЕТЕЙ С ОСТРОЙ ДЕСТРУКТИВНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СИНТЕТИЧЕСКОГО ГЕКСАПЕПТИДА

Нестерова И.В.^{1, 2}, Чапурина В.Н.¹, Чудилова Г.А.¹, Тараканов В.А.¹

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Резюме. Эффекторные дисфункции нейтрофильных гранулоцитов часто ассоциированы с возникновением дисрегуляторных процессов в антибактериальной иммунной защите. Острая деструктивная пневмония — тяжелое гнойно-воспалительное заболевание, сопряженное с дискордантной работой эффекторных механизмов нейтрофильных гранулоцитов и появлением негативно трансформированных субпопуляций. В связи с чем поиск новых экспериментальных подходов, направленных на переориентирование негативно измененного фенотипа различных субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов детей с острой деструктивной пневмонией с использованием различных иммунотропных субстанций, является весьма актуальным. Цель исследования: в «закрытой экспериментальной системе *in vitro*» оценить модулирующие эффекты влияния синтетического Гексапептида (Arginyl-alpha-Aspartyl-Lysyl-Valyl-Tyrosyl-Arginine) на содержание и фенотип 2 функционально-значимых субпопуляций мажорной — CD16⁺CD64⁺CD32⁺CD11b⁺ и минорной — CD16⁺CD64⁺CD32⁺CD11b⁺ нейтрофильных гранулоцитов детей с нетипично протекающей острой деструктивной пневмонией. Исследовано 20 образцов периферической крови 10 детей с острой деструктивной пневмонией и 40 образцов периферической крови 20 условно здоровых детей 2-4 лет. Проведено иммунофенотипирование 2 субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов с учетом плотности экспрессии мембранных рецепторов по MFI. Фенотипические особенности субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов оценивались в системе *in vitro* до и после инкубации периферической крови с Гексапептидом (10⁻⁶ г/л; t — 37 °C, 60 мин). У детей с острой деструктивной пневмонией, по сравнению с условно здоровыми детьми, установлены варианты негативной трансформации изучаемых субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов: выявлено значительное уменьшение доли мажорной субпопуляции с 98,0 (96,9-98,7) % до 55,8 (35,3-74,8) % со снижением плотности экспрессии CD16 и CD11b по MFI и достоверное увеличение доли минорной субпопуляции с 1,3 (0,4-1,6) % до 52,6 (41,8-54,9) % с усилением экспрессии активационного рецептора CD11b и снижением экспрессии CD64. В «закрытой системе

Адрес для переписки:

Нестерова Ирина Вадимовна
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
117513, Россия, Москва, Ленинский пр., 123, кв. 1.
Тел.: 8 (916) 187-73-41.
E-mail: inesterova1@yandex.ru

Address for correspondence:

Nesterova Irina V.
Peoples' Friendship University of Russia
117513, Russian Federation, Moscow,
Leninsky ave., 123, apt 1.
Phone: 7 (916) 187-73-41.
E-mail: inesterova1@yandex.ru

Образец цитирования:

И.В. Нестерова, В.Н. Чапурина, Г.А. Чудилова, В.А. Тараканов «Экспериментальное перепрограммирование *in vitro* трансформированного фенотипа 2 субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов детей с острой деструктивной пневмонией с использованием синтетического гексапептида» // Российский иммунологический журнал, 2022. Т. 25, № 4. С. 465-470.
doi: 10.46235/1028-7221-1175-EIV
© Нестерова И.В. и соавт., 2022

For citation:

I.V. Nesterova, V.N. Chapurina, G.A. Chudilova, V.A. Tarakanov "Experimental *in vitro* phenotype reprogramming of two subsets of neutrophilic granulocytes in children with acute destructive pneumonia by means of a synthetic hexapeptide", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2022, Vol. 25, no. 4, pp. 465-470.
doi: 10.46235/1028-7221-1175-EIV
DOI: 10.46235/1028-7221-1175-EIV

in vitro» продемонстрированы иммуномодулирующие эффекты влияния Гексапептида на нейтрофильные гранулоциты детей с острой деструктивной пневмонией: позитивное ремодулирование измененного фенотипа обеих субпопуляций при отсутствии достоверных количественных изменений. Так, под влиянием гексапептида установлено достоверное повышение экспрессии активационных рецепторов CD16, CD11b в мажорной субпопуляции и достоверное снижение их экспрессии в минорной субпопуляции до уровня таковых у условно здоровых детей. В то же время Гексапептид не повлиял на изучаемые субпопуляции нейтрофильных гранулоцитов условно здоровых детей. Исключение составило увеличение экспрессии CD64 в минорной субпопуляции. Полученные данные могут быть использованы в дальнейшем для разработки новых методов таргетной иммунотерапии, направленной на коррекцию фенотипа субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов при острой деструктивной пневмонии у детей.

Ключевые слова: нейтрофильные гранулоциты, фенотип субпопуляций, острая деструктивная пневмония, гексапептид, ремодулирование

EXPERIMENTAL *IN VITRO* PHENOTYPE REPROGRAMMING OF TWO SUBSETS OF NEUTROPHILIC GRANULOCYTES IN CHILDREN WITH ACUTE DESTRUCTIVE PNEUMONIA BY MEANS OF A SYNTHETIC HEXAPEPTIDE

Nesterova I.V.^{a, b}, Chapurina V.N.^a, Chudilova G.A.^a, Tarakanov V.A.^a

^a Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

^b Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

Abstract. Effector dysfunctions of neutrophil granulocytes are often associated with the occurrence of dysregulatory processes in the antibacterial immune defense. Acute destructive pneumonia is a severe purulent-inflammatory disease associated with discordant functions of effector mechanisms of neutrophil granulocytes and emergence of negatively transformed cell subsets. Therefore, the search for new experimental approaches aimed at re-orientation of negatively altered phenotype of distinct subsets of neutrophilic granulocytes in the children with acute destructive pneumonia by means of various immunotropic substances is quite relevant. The aim of the study was to evaluate the modulating effects of synthetic hexapeptide (Arginyl- α -Aspartyl-Lysyl-Valyl-Tyrosyl-Arginine) on the contents and phenotype of 2 functionally significant subsets of major (CD16⁺CD64⁺CD32⁺CD11b⁺) and minor (CD16⁺CD64⁺CD32⁺CD11b⁻) subpopulations of neutrophils in a «closed *in vitro* experimental system» sampled in the children with atypical acute destructive pneumonia. We have examined twenty peripheral blood samples from 10 children with acute destructive pneumonia, and 40 blood samples of 20 healthy children 2–4 years old. Immunophenotyping of neutrophil granulocytes classified in 2 subsets was performed on the basis of expression density of membrane receptors, according to MFI criteria. Phenotypic features of neutrophil granulocyte subsets were evaluated in the *in vitro* system before and after incubation of peripheral blood with Hexapeptide (10⁻⁶ g/L; 37 °C, 60 min). In children with acute destructive pneumonia, compared with conditionally healthy children, the following variants of negative transformation of the neutrophil subsets were established: a significant decrease in the ratios of the major subset, i.e., from 98.0 (96.9–98.7) % to 55.8 (35.3–74.8) %, with a decreased CD16 and CD11b density expression according to MFI, and a significantly increased ratio of the minor neutrophil subset: from 1.3 (0.4–1.6) % to 52.6 (41.8–54.9) %, with increased expression of CD11b receptor, and a decrease in CD64 expression. Immunomodulatory effects of Hexapeptide upon neutrophil granulocytes of children with acute destructive pneumonia have been demonstrated in the “closed *in vitro* system” showing positive phenotype remodeling of both cell subsets in the absence of significant quantitative changes. Thus, upon treatment with the hexapeptide, we have found a significantly increased expression of activation receptors CD16, CD11b in the major subset, and a significant decrease in their expression for the minor subset to the levels typical to healthy children. At the same time, hexapeptide did not affect the studied subsets of neutrophils from healthy children, except of increased CD64 expression in the minor subset. The obtained data can be used in future to develop new approaches to

the targeted immunotherapy aimed at correcting the phenotype of neutrophil granulocyte subsets in acute destructive pneumonia in children.

Keywords: neutrophil granulocytes, phenotype of subsets, acute destructive pneumonia, hexapeptide, remodeling

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-315-90069.

Введение

В настоящее время актуальной проблемой здравоохранения является поиск новых терапевтических стратегий в лечении тяжелых гнойно-воспалительных заболеваний (ГВЗ), таких как острая деструктивная пневмония (ОДП), ассоциированных с эффекторными дисфункциями нейтрофильных гранулоцитов (НГ), лежащих в основе дисрегуляторных процессов противоинфекционного иммунитета [3, 6].

НГ — главенствующие клетки противобактериальной защиты, наделенные возможностями активации и регуляции иммунного ответа. Механизмы функционирования НГ зависят от рецепторного аппарата клетки, молниеносно реагирующего на сдвиги в иммунном гомеостазе [1, 8]. Существуют многообразные субпопуляции НГ с различной функциональной активностью, в основе которой лежат количественные и качественные характеристики мембранных рецепторов, таких как CD16 (FcγRIII), CD32 (FcγRII), CD11b (Mac-1/CR3A), CD64 (FcγRI), отвечающих за эффекторные механизмы клетки [5, 7]. При дисфункциях рецепторного аппарата НГ наблюдается срыв противомикробной защиты, приводящий к развитию тяжело протекающих ГВЗ, резистентных к антибактериальным препаратам [4]. С нашей точки зрения, векторное влияние на субпопуляции НГ может стать «ключом» в лечении нетипично протекающих ГВЗ, что позволит таргетно корректировать дисфункции НГ.

В плане исследования особый интерес представляет изучение эффектов Гексапептида (Arginyl-alpha-Aspartyl-Lysyl-Valyl-Tyrosyl-Arginine, ГП) — синтетической субстанции активного центра гормона тимуса — тимопоэтина, обладающей биологическими свойствами нативного гормона, с оценкой ее влияния на субпопуляции НГ [2].

Цель исследования — в «закрытой экспериментальной системе *in vitro*» оценить модулирующие эффекты влияния синтетического Гексапептида (Arginyl-alpha-Aspartyl-Lysyl-Valyl-Tyrosyl-Arginine) на содержание и фенотип 2 функционально-значимых субпопуляций мажорной — CD16⁺CD64⁺CD32⁺CD11b⁺ и минорной — CD16⁺CD64⁺CD32⁺CD11b⁺ нейтрофильных

гранулоцитов детей с нетипично протекающей острой деструктивной пневмонией.

Материалы и методы

Для изучения влияния ГП на субпопуляции НГ исследовано 60 образцов периферической крови (ПК). Обследовано 20 условно здоровых детей (10 мальчиков и 10 девочек) 2-4 лет: образцы ПК до инкубации вошли в группу сравнения 1, после инкубации с ГП — в группу исследования 1. Также под наблюдением находилось 10 детей (6 мальчиков и 4 девочек) 2-4 лет с ОДП, образцы ПК которых до инкубации составили группу сравнения 2, после инкубации с ГП — группу исследования 2.

Инкубацию с синтетическим ГП проводили в течение 1 часа при T 37 °C в концентрации 10⁻⁶ г/л. Методом проточной цитометрии (FC 500 Beckman Coulter, США) определяли содержание субпопуляций НГ (%НГ), одновременно экспрессирующих рецепторы CD16, CD64, CD32, CD11b, с оценкой плотности экспрессии по интенсивности флуоресценции (MFI).

Перед включением детей в исследование у родителей было получено информированное согласие на участие в исследовании, забор ПК, обработку данных и публикацию результатов в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации.

Для статистической обработки использовались Microsoft Excel 2016 и StatPlus 2017. В сравнении групп применялись непараметрические критерии: U-критерий Манна–Уитни и критерий Шапиро–Уилка. Результаты выражали в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q_{0,25}-Q_{0,75}). Различие групп полагали статистически значимым при p < 0,05.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных данных продемонстрировал, что в ПК условно здоровых детей регистрируется мажорная субпопуляция НГ — CD16⁺CD64⁺CD32⁺CD11b⁺, доля которой составляет 98,0 (96,5-98,7)%, характеризующаяся высоким уровнем плотности экспрессии по MFI CD16, средним MFI CD11b и CD32, что соответствует фенотипу субпопуляции CD16^{bright}CD64^{mid}CD32^{mid}CD11b^{mid}. При этом в ПК группы сравнения 1 присутствует также минорная субпопуляция — CD16⁺CD64⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ, количество которой составляет 1,3 (0,4-1,6)%, имеющая одинаковое с мажорной субпопуляцией

ТАБЛИЦА 1. ВЛИЯНИЕ ГЕКСАПЕПТИДА НА ФЕНОТИП СУБПОПУЛЯЦИЙ CD16⁺CD64⁺CD32⁺CD11b⁺ И CD16⁺CD64⁺CD32⁺CD11b⁺ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ УСЛОВНО ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ И ДЕТЕЙ С ОСТРОЙ ДЕСТРУКТИВНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ *IN VITRO*, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 1. EFFECT OF HEXAPEPTIDE ON PHENOTYPE OF CD16⁺CD64⁺CD32⁺CD11b⁺ AND CD16⁺CD64⁺CD32⁺CD11b⁺ NEUTROPHIL GRANULOCYTES OF CONDITIONALLY HEALTHY CHILDREN AND CHILDREN WITH ACUTE DESTRUCTIVE PNEUMONIA *IN VITRO*, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Субпопуляция CD16 ⁺ CD64 ⁺ CD32 ⁺ CD11b ⁺ НГ Subset CD16 ⁺ CD64 ⁺ CD32 ⁺ CD11b ⁺ NG					
Группы Groups	%НГ %NG	MFI CD16	MFI CD32	MFI CD11b	
	фенотип phenotype	CD16 ^{bright} CD64 ⁺ CD32 ^{mid} CD11b ^{mid}			
НГ условно здоровых детей до инкубации NG of Healthy children before incubation	98,0 (96,9-98,7)	132,5 (120,5-144,5)	5,7 (4,4-6,2)	22,4 (20,9-25,7)	
НГ условно здоровых детей после инкубации с ГП NG of Healthy children after incubation with HP	фенотип phenotype	CD16 ^{bright} CD64 ⁺ CD32 ^{mid} CD11b ^{mid}			
	98,7 (97,8-99,2)	131,8 (125,4-133,5)	5,9 (4,8-7,6)	19,7 (16,9-20,7)	
НГ детей с ОДП до инкубации NG of Children with ADP before incubation	фенотип phenotype	CD16 ^{mid} CD64 ⁺ CD32 ^{mid} CD11b ^{dim}			
	55,8* (35,3-74,8)	112,2* (86,1-115,7)	4,9 (3,7-6,2)	15,2* (14,7-15,5)	
НГ детей с ОДП после инкубации с ГП NG of Children with ADP after incubation with HP	фенотип phenotype	CD16 ^{bright} CD64 ⁺ CD32 ^{mid} CD11b ^{mid}			
	49,6* (24,1-73,4)	123,5 [^] (118,5-134,7)	6,11 (4,5-8,3)	23,75 [^] (21,1-28,0)	
Субпопуляция CD16 ⁺ CD64 ⁺ CD32 ⁺ CD11b ⁺ НГ Subset CD16 ⁺ CD64 ⁺ CD32 ⁺ CD11b ⁺ NG					
	%НГ %NG	MFI CD16	MFI CD64	MFI CD32	MFI CD11b
НГ условно здоровых детей до инкубации NG of Healthy children before incubation	фенотип phenotype	CD16 ^{mid} CD64 ^{bright} CD32 ^{mid} CD11b ^{mid}			
	1,3 (0,4-1,6)	91,5 (82,2-106,5)	9,3 (9,2-9,6)	6,5 (5,0-8,9)	19,8 (16,4-26,9)
НГ условно здоровых детей после инкубации с ГП NG of Healthy children after incubation with HP	фенотип phenotype	CD16 ^{mid} CD64 ^{bright} CD32 ^{mid} CD11b ^{mid}			
	1,2 (0,9-1,3)	89,6 (80,8-91,7)	23,3* (14,98-30,20)	7,6 (4,96-10,00)	16,8 (16,0-19,2)
НГ детей с ОДП до инкубации NG of Children with ADP before incubation	фенотип phenotype	CD16 ^{mid} CD64 ^{dim} CD32 ^{mid} CD11b ^{bright}			
	52,6* (41,8-54,9)	129 (83,5-131,0)	3,1* (2,9-3,4)	7,2 (5,6-7,9)	31,2* (27,3-35,2)
НГ детей с ОДП после инкубации с ГП NG of Children with ADP after incubation with HP	фенотип phenotype	CD16 ^{mid} CD64 ^{dim} CD32 ^{mid} CD11b ^{mid}			
	47,9* (23,9-51,3)	91,7 (57,8-117,0)	3,3* (3,0-3,9)	5,2 (2,8-8,6)	17,3 [^] (15,8-17,9)

Примечание. * – значимые различия относительно группы условно здоровых детей, p < 0,05; ^ – значимые различия относительно группы детей с ОДП, p < 0,05.

Note. *, significant differences relative to the group of healthy children, p < 0.05; ^, significant differences relative to the group of children with ADP, p < 0.05.

оснащение по MFI CD11b и CD32, более низкий MFI CD16 и отличающаяся экспрессией CD64, с фенотипом CD16^{mid}CD64^{bright}CD32^{mid}CD11b^{mid} (табл. 1).

При оценке эффектов влияния ГП на НГ группы условно здоровых детей установлено сохранение содержания мажорной и минорной субпопуляций ($p_{1,2} > 0,05$), MFI CD16, CD32 и CD11b в обеих субпопуляциях НГ оставались на уровне показателей группы сравнения 1 ($p_{1,2,3} > 0,05$) на фоне повышения в 3 раза MFI CD64 в субпопуляции CD16⁺CD64⁺CD32⁺CD11b⁺НГ относительно показателей до инкубации ($p < 0,05$) (табл. 1).

Исследование ПК детей с ОДП позволило установить достоверное снижение в 1,7 раз доли мажорной субпопуляции ($p < 0,05$) относительно показателей условно здоровых детей, с появлением трансформированного фенотипа CD16^{mid}CD64^{dim}CD32^{mid}CD11b^{dim}НГ, имеющего сниженный MFI CD16 и CD11b ($p_{1,2} < 0,05$) и неизменный MFI CD32 ($p > 0,05$). Количество НГ минорной субпопуляции в группе сравнения 2 увеличилось в 30 раз относительно группы сравнения 1 ($p < 0,05$), на фоне снижения в 3 раза MFI CD64, увеличения в 1,6 раз MFI CD11b ($p_{1,2} < 0,05$) и тенденций к увеличению MFI CD16 и CD32 ($p_{1,2} > 0,05$), что характеризует фенотип субпопуляции как CD16^{bright}CD64^{dim}CD32^{mid}CD11b^{bright} (табл. 1).

В образцах ПК детей с ОДП после инкубации с ГП содержание субпопуляций CD16⁺CD64⁺CD32⁺CD11b⁺НГ и CD16⁺CD64⁺CD32⁺CD11b⁺НГ не изменялось и оставалось на уровне показателей группы сравнения 2. При этом отмечалась реорганизация фенотипических профилей до показателей условно здоровых детей: усиление MFI CD16 и MFI CD11b в мажорной субпопуляции ($p_{1,2} > 0,05$), с восстановлением фенотипа

CD16^{bright}CD64^{dim}CD32^{mid}CD11b^{mid}, и снижение их экспрессии в минорной субпопуляции ($p_{1,2} < 0,05$), с приобретением фенотипа CD16^{mid}CD64^{dim}CD32^{mid}CD11b^{mid} (табл. 1).

Таким образом, в «закрытой экспериментальной системе *in vitro*» выявлены иммуномодулирующие эффекты ГП, выражающиеся в отсутствии влияния на не измененный фенотип субпопуляций НГ условно здоровых детей и позитивным ремодулированием негативно трансформированного фенотипа мажорной и минорной субпопуляций НГ детей с нетипично протекающей ОДП.

Заключение

Проведенное в «закрытой экспериментальной системе *in vitro*» исследование продемонстрировало модулирующее влияние ГП на субпопуляции CD16⁺CD64⁺CD32⁺CD11b⁺ и CD16⁺CD64⁺CD32⁺CD11b⁺НГ. Так под действием ГП в ПК условно здоровых детей не изменялось содержание и фенотип изучаемых субпопуляций НГ, исключение составило достоверное увеличение в 3 раза экспрессии CD64 в минорной субпопуляции. Эффекты ГП на НГ детей с ОДП проявлялись позитивным ремодулированием фенотипа изучаемых субпопуляций при отсутствии количественных изменений. В обеих субпопуляциях отмечалось восстановление MFI активационных рецепторов CD16 и CD11b до показателей условно здоровых детей. Полученные данные оцениваются как положительный иммуномодулирующий эффект ГП и в дальнейшем могут быть использованы для разработки новых методов таргетной иммунотерапии с использованием лекарственной формы данной субстанции, направленной на коррекцию фенотипа субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов при ОДП у детей.

Список литературы / References

1. Долгушин И.И. Нейтрофильные гранулоциты: новые лица старых знакомых // Бюллетень сибирской медицины, 2019. Т. 18, № 1. С. 30-37. [Dolgushin I.I. Neutrophil granulocytes: new faces of old acquaintances. *Byulleten sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*, 2019, Vol. 18, no. 1, pp. 30-37. (In Russ.)]
2. Маркова Т.П., Чувилов Д.Г. Имунофан в комплексном лечении детей с повторными респираторными заболеваниями и микоплазменной инфекцией // Эффективная фармакотерапия, 2022. Т. 18, № 12. С. 12-18. [Markova T.P., Chuvirov D.G. Immunotherapy with imunofan to the treatment of children with recurrent respiratory disease and mycoplasma pneumoniae infection. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*, 2022, Vol. 18, no. 12, pp. 12-18. (In Russ.)]
3. Мехридинов М.К. Роль иммунологических факторов в патогенезе развития деструктивных форм пневмоний у детей // Central Asian Journal of Medical and Natural Sciences, 2022. Т. 3, № 2. С. 234-238. [Mehridinov M.K. The role of immunological factors in the pathogenesis of the development of destructive forms of pneumonia in children. *Central Asian Journal of Medical and Natural Sciences*, 2022, Vol. 3, no. 2, pp. 234-238.
4. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А., Малиновская В.В. Интерфероно- и иммунотерапия в реабилитации иммунокомпрометированных детей с возвратными респираторными инфекциями // Иммунотерапия в практике ЛОР-врача и терапевта / Под ред. А.С. Симбирцев, Г.В. Лавренова. СПб.: Диалог, 2018. С. 167-189. [Nesterova I.V., Kovaleva S.V., Chudilova G.A., Malinovskaya V.V. Interferon and immunotherapy in rehabilitation of immunocompromised children with recurrent respiratory infections // *Immunotherapy in the practice of an ENT doctor and a therapist* / Ed. by A.S. Simbircev, G.V. Lavrenova. SPb.: Dialog, 2018. P. 167-189.]

in the rehabilitation of immunocompromised children with recurrent respiratory infections. Immunotherapy in the practice of ENT doctor and therapist / Ed. Simbirtsev A.S., Lavrenova G.V.] St. Petersburg: Dialog, 2018, pp. 167-189.

5. Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Ковалева С.В., Евглевский А.А., Нгуен Т.Л. Новый взгляд на нейтрофильные гранулоциты: переосмысление старых догм. Часть 2 // Инфекция и иммунитет, 2018. Т. 8, № 1. С. 7-18. [Nesterova I.V., Kolesnikova N.V., Chudilova G.A., Lomtaticidze L.V., Kovaleva S.V., Evglevsky A.A., Nguyen T.L. The new look at neutrophilic granulocytes: rethinking old dogmas. Part 2. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2018, Vol. 8, no. 1. pp. 7-18. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2018-1-7-18.

6. Оптимизация диагностики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний (Инновационные технологии): Практическое руководство / Под ред. Ревивили А.Ш., Земскова В.М., Земскова А.М. СПб.: СпецЛит, 2020. 319 с. [Optimization of diagnostics and treatment of purulent-inflammatory diseases (innovative technologies) / Ed. Revishvili A.Sh., Zemskov V.M., Zemskov A.M.]. St. Petersburg: SpetsLit, 2020. 319 p.

7. Hong C.W. Current understanding in neutrophil differentiation and heterogeneity. *Immune Netw.*, 2017, Vol. 17, no. 5, pp. 298-306.

8. Neutrophils. Ed. Khajah M. London: Intechopen limited, 2019. 85 p.

Авторы:

Нестерова И.В. — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела клинико-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар; профессор кафедры аллергологии и иммунологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Чапурина В.Н. — ассистент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

Чудилова Г.А. — д.б.н., доцент, заведующая отделом клинико-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии Центральной научно-исследовательской лаборатории, профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

Тараканов В.А. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней детского возраста ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

Authors:

Nesterova I.V., MD, PhD (Medicine), Professor, Chief Research Associate, Department of Clinical and Experimental Immunology and Molecular Biology, Central Research Laboratory, Kuban State Medical University, Krasnodar; Professor, Department of Allergology and Immunology, Faculty of Continuing Medical Education, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

Chapurina V.N., Assistant Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Chudilova G.A., PhD, MD (Biology), Associate Professor, Head, Department of Clinical and Experimental Immunology and Molecular Biology, Central Research Laboratory; Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Tarakanov V.A., MD, PhD (Medicine), Professor, Head, Department of Surgical Diseases in Childhood, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation