

# ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ПЕРЕПРОГРАММИРОВАНИЕ IN VITRO ТРАНСФОРМИРОВАННОГО ФЕНОТИПА СУБПОПУЛЯЦИЙ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКОЙ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА

Ковалева С.В.<sup>1</sup>, Пиктурно С.Н.<sup>1</sup>, Чудилова Г.А.<sup>1</sup>, Ломтатидзе Л.В.<sup>1</sup>,  
Крутова В.А.<sup>1</sup>, Малиновская В.В.<sup>2</sup>, Нестерова И.В.<sup>1,3</sup>

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

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

**Резюме.** Хронические воспалительные заболевания органов малого таза у женщин представляют собой одну из основных и недостаточно изученных проблем в гинекологии во всем мире с неблагоприятными медицинскими и социально-экономическими последствиями, такими как хроническое течение воспалительного процесса, синдром хронической тазовой боли, внематочная беременность, бесплодие. В связи с тенденцией к росту хронизации и рецидивирования инфекционно-воспалительных заболеваний генитального тракта является необходимым дальнейшее изучение эффекторных и регуляторных механизмов иммунной системы. Особенно актуальным является изучение трансформации рецепторного аппарата нейтрофильных гранулоцитов (НГ), как основных клеток противомикробной защиты, с дальнейшим обоснованием применения таргетной иммуномодулирующей терапии. Цель исследования – оценить эффект влияния рекомбинантного IFN $\alpha$ 2b в системе *in vitro* на негативно трансформированный фенотип субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов CD11b<sup>+</sup>CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> и CD11b<sup>+</sup>CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> у иммунокомпromетированных женщин в период обострения хронических воспалительных заболеваний органов малого таза. Проведено тестирование НГ периферической крови 10 условно здоровых женщин от 20–40 лет (группа сравнения), 17 женщин 20–40 лет в период обострения хронических воспалительных заболеваний органов малого таза (группа 1) соответствующего возраста. Влияние рекомбинантного IFN $\alpha$ 2b на НГ перифериче-

## 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:

С.В. Ковалева, С.Н. Пиктурно, Г.А. Чудилова,  
Л.В. Ломтатидзе, В.А. Крутова, В.В. Малиновская,  
И.В. Нестерова «Экспериментальное  
перепрограммирование *in vitro* трансформированного  
фенотипа субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов  
женщин с хронической рецидивирующей инфекционно-  
воспалительной патологией генитального тракта»  
// Российский иммунологический журнал, 2022. Т. 25,  
№ 4. С. 445-452. doi: 10.46235/1028-7221-1205-EIV  
© Ковалева С.В. и соавт., 2022

## For citation:

S.V. Kovaleva, S.N. Pikturno, G.A. Chudilova,  
L.V. Lomtadidze, V.A. Krutova, V.V. Malinovskaya,  
I.V. Nesterova "Experimental *in vitro* reprogramming  
of transformed phenotype of neutrophil granulocyte  
subpopulations in women with chronic recurrent infectious and  
inflammatory conditions of genital tract", Russian Journal  
of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2022,  
Vol. 25, no. 4, pp. 445-452.  
doi: 10.46235/1028-7221-1205-EIV  
DOI: 10.46235/1028-7221-1205-EIV

ской крови 17 женщин с ХВЗОМТ оценивали в системе *in vitro* (группа 2). Методом проточной цитометрии (CYTOMICS FC500, США) определяли количество НГ и уровень экспрессии рецепторов субпопуляций

CD11b<sup>+</sup>CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>НГ и CD11b<sup>+</sup>CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> НГ. У женщин в период обострения хронических воспалительных заболеваний органов малого таза выявлено увеличение плотности экспрессии поверхностных мембранных молекул: в субпопуляции CD11b<sup>+</sup>CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>НГ – CD16 на 91,7%, а в субпопуляции CD11b<sup>+</sup>CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> НГ – CD16 на 116% и CD32 на 81% относительно группы сравнения. В системе *in vitro* при инкубации периферической крови с рекомбинантным IFN $\alpha$ 2b (группа 2) было выявлено увеличение количества НГ субпопуляции CD11b<sup>+</sup>CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>НГ относительно группы сравнения и группы 1 и значительное увеличение плотности экспрессии CD16 на 212%, CD11b на 56% и CD32 на 83% относительно группы сравнения и плотности экспрессии CD16 на 163%, CD11b на 223% относительно группы 1. Изменение плотности экспрессии мембранных молекул выявлено и в активационной субпопуляции CD11b<sup>+</sup>CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> НГ: увеличение CD16 на 232% относительно группы сравнения и снижение плотности экспрессии CD64 на 150% на фоне увеличения плотности экспрессии CD16 на 54% и CD11b на 103% относительно группы 1, что свидетельствует о перепрограммировании негативно трансформированного фенотипа НГ и может расцениваться как позитивный иммуномодулирующий эффект, а также служит основанием для дальнейших исследований с целью разработки новых комплексных подходов к лечению ХВЗОМТ различной этиологии.

*Ключевые слова:* нейтрофильные гранулоциты, фенотип, хронические воспалительные заболевания, органы малого таза, рекомбинантный IFN $\alpha$ 2b

## EXPERIMENTAL *IN VITRO* REPROGRAMMING OF TRANSFORMED PHENOTYPE OF NEUTROPHIL GRANULOCYTE SUBPOPULATIONS IN WOMEN WITH CHRONIC RECURRENT INFECTIOUS AND INFLAMMATORY CONDITIONS OF GENITAL TRACT

Kovaleva S.V.<sup>a</sup>, Pikturno S.N.<sup>a</sup>, Chudilova G.A.<sup>a</sup>, Lomtadze L.V.<sup>a</sup>, Krutova V.A.<sup>a</sup>, Malinovskaya V.V.<sup>b</sup>, Nesterova I.V.<sup>a, c</sup>

<sup>a</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

<sup>b</sup> N. Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

<sup>c</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** Chronic inflammatory diseases of the pelvic organs (CIDPO) in women represent one of the urgent and insufficiently studied problems in gynecology across the world. These disorders are followed by adverse medical and socio-economic consequences, i.e., chronic local inflammatory process, chronic pelvic pain syndrome, ectopic pregnancy, infertility. Due to increasing chronicity and recurrence rates of genital infections and inflammatory diseases, there is a need for further studying the effector and regulatory mechanisms of immune system. Of special relevance are the studies of the receptor transformation in neutrophilic granulocytes (NG), the basic population of antimicrobial defense, with further substantiation of targeted immunomodulatory therapy. Purpose of the present study was to assess transformation of neutrophilic granulocytes from

CD11b<sup>+</sup>CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> to that CD11b<sup>+</sup>CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> phenotype in immunocompromised women with CIDPO exacerbation, as well as to evaluate the possibility of *in vitro* reprogramming the neutrophilic phenotype under the action of recombinant interferon (recIFN $\alpha$ 2b). Peripheral blood neutrophils were tested in the comparison group of 10 conditionally healthy women 20 to 40 years old, and in 17 women (20-40 years old) with the CIDPO exacerbation (group 1). The *in vitro* effect of recIFN $\alpha$ 2b on the blood neutrophils was evaluated for 17 women with CIDPO (group 2). Flow cytometric technique (FCT, CYTOMICS FC500, Beckman Coulter, USA) was used to determine the number of NGs and cell receptor expression levels of

neutrophilic CD11b<sup>+</sup>CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>NG and CD11b<sup>+</sup>CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> subpopulations. In peripheral blood of women with CIDPO exacerbation, an increased expression density of surface membrane molecules was revealed by means of FCT: in the subpopulation CD11b<sup>+</sup>CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>NG, CD16 proved to be 91.7% higher; in CD11b<sup>+</sup>CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>NG subpopulation, CD16 was increased by 116%, and CD32 being higher by 81% against the comparison group. In the *in vitro* system, during the incubation of PB with recIFN $\alpha$ 2b (group 2), we have revealed an increased number of CD11b<sup>+</sup>CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> subpopulation relative to the comparison group and group 1, and significantly increased expression density of CD16 (by 212%); CD11b (by 56%), and CD32 (by 83%) than in comparison group, as well as higher density of CD16 expression by 163%; CD11b (by 223%) compared to group 1. The changes in expression density of membrane molecules was also detected by FCT for the activated subpopulation CD11b<sup>+</sup>CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>NG, i.e., an increase in CD16 by 232% against control group, and decreased expression density of CD64 by 150% against the background, along with increased density of CD16 expression (by 54%), and CD11b (by 103%), relative to group 1, thus suggesting a reprogramming of negatively transformed NC phenotype. These findings may be considered a positive immunomodulatory effect providing a basis for further research in order to develop new integrated approaches to treatment of CIDPO of various etiologies.

*Keywords: neutrophil granulocytes, phenotype, chronic inflammatory diseases, pelvic organs, recombinant IFN $\alpha$ 2b*

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и администрации Краснодарского края в рамках научного проекта № 19-415-230001 p\_a.

## Введение

К хроническим воспалительным заболеваниям органов малого таза (ХВЗОМТ) относят все воспалительные процессы верхнего отдела генитального тракта у женщин (метрит, сальпингит, эндометрит, оофорит). Они могут проявляться в виде отдельных нозологических форм или в различных сочетаниях. Согласно исследованиям последних лет эти заболевания носят полимикробный характер, нередко ассоциированы с условно-патогенными микроорганизмами и вирусами [6]. Принципиальное значение в патогенезе ХВЗОМТ отводится иммунной системе (ИС), от адекватного или дефектного функционирования которой зависят особенности течения и исход заболевания [4]. Обращает на себя внимание тот факт, что, несмотря на оптимизацию методов диагностики и лечения, современные научные исследования свидетельствуют об увеличении количества женщин с хроническими вялотекущими формами воспалительных процессов генитального тракта в амбулаторной практике до 60–65% и в стационарах до 30% [5]. Отмечается увеличение заболеваний с тяжелым и осложненным течением, упорным рецидивированием воспалительного процесса и отсутствием позитивного эффекта на проводимую адекватную этиотропную и патогенетическую терапию, что свидетельствует о присутствии клинических признаков иммунокомпрометированности, совокупность которых подтверждает наличие приобретенной дисрегуляции ИС. Следует подчеркнуть, что именно

нарушения функционирования ИС системного и локального характера таких женщин предрасполагают к возникновению нетипично протекающих острых или хронических инфекционно-воспалительных заболеваний репродуктивного тракта, становятся причиной хронизации инфекционно-воспалительных процессов генитальной и экстрагенитальной локализации различной этиологии, которые отличаются резистентностью к общепринятой терапии – противовирусной, антибактериальной, противогрибковой и противовоспалительной [3]. В первую очередь это может быть связано с нарушением функционирования нейтрофильных гранулоцитов (НГ). Известно, что НГ первыми реагируют на вторжение патогенных и преобладание в микробиоме условно-патогенных микроорганизмов, а представители нормальной микрофлоры (лакто- и бифидобактерии) оказывают регулирующее действие на состояние микробиоценоза органов малого таза, стимулируя образование NET [7]. Согласно современным научным данным существует целый ряд субпопуляций НГ с различным фенотипом и, как следствие, различными функциями, как иммуностимулирующими, так и иммуносупрессивными [1].

Противомикробная активность НГ ассоциирована с ведущими поверхностными мембранными рецепторами. CD16 (Fc $\gamma$ RIII) – рецептор, отвечающий за цитотоксическое действие, дегрануляцию, кислородный взрыв и пролиферацию [2]. Повышение уровня экспрессии CD16 подтверждает функциональную активность НГ, а его низкий уровень на мембранной поверхности НГ характерен для незрелых НГ [10]. «CD32 (Fc $\gamma$ RII) – цитоплазматический иммунорецептор активации тирозина, экспрессия которого при-

водит в действие NADPH-оксидазный комплекс, опосредует эндоцитоз, стимулирует секреторную активность, цитотоксическое действие и иммуномодулирующую функцию НГ» [11]. «CD11b (Mac-1 или рецептор к компоненту комплемента CR3a) – сигнальный партнер для других рецепторов, регулирует хемотаксис НГ в очаг воспаления, адгезию, фагоцитоз, респираторный взрыв и дегрануляцию. Следствием блокировки CD11b является дефект в активации Fcγ-рецепторов и нарушение фагоцитарной функции НГ» [8]. «CD64 (FcγRI) – рецептор практически, не экспрессируется на мембране НГ периферической крови здоровых лиц, а только на активированных НГ. Повышение экспрессии CD64 на мембране НГ происходит при бактериальной инфекции. Рецепторы CD64 и CD11b являются диагностическими маркерами бактериальной инфекции, тяжести заболевания, продолжительности и исхода воспалительного процесса» [9, 12]. Значимость экспрессии всех этих рецепторов в диагностике различных заболеваний неоднозначна, что требует дополнительных экспериментальных и клинических исследований.

Исходя из вышеизложенного, повышенный интерес представляют субпопуляции НГ с поверхностными мембранными маркерами CD11b, CD64, CD32, CD16, а также возможности их переоснащения под действием иммунотропных субстанций при рецидивирующих ХВЗОМТ у женщин.

**Цель исследования** – оценить эффект влияния рекомбинантного интерферона IFNα2b (рекIFNα2b) в системе *in vitro* на негативно трансформированный фенотип субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов CD11b<sup>+</sup>CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>, CD11b<sup>+</sup>CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> у иммунокомпрометированных женщин в период обострения ХВЗОМТ.

## Материалы и методы

Исследование проводилось в три этапа.

Первый этап – исследовали НГ в образцах периферической крови (ПК) 17 женщин от 20 до 40 лет в период обострения ХВЗОМТ различной этиологии (бактериальной, вирусной, грибковой или их ассоциаций) с клиническими признаками иммунокомпрометированности – длительность анамнеза заболевания более 5 лет, частые обострения (3 и более раз в год) или вялотекущее затяжное течение обострений, отсутствие выраженного клинического эффекта на фоне системной и местной противовоспалительной терапии. Из них 7 женщин наблюдались с диагнозом первичное бесплодие с применением в анамнезе в комплексном лечении программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), завершив-

шихся неоднократными неудачами экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) (группа 1).

На втором этапе исследованы образцы ПК 10 условно здоровых женщин репродуктивного возраста от 20–40 лет (группа сравнения), обратившихся в клинику с целью выбора метода контрацепции.

Третий этап – в системе *in vitro* оценивали влияние рекIFNα2b на НГ ПК женщин в период обострения ХВЗОМТ (группа 2) – инкубировали НГ ПК с рекIFNα2b в конечной концентрации 50 МЕ/мкл при температуре 37 °С в течение 60 минут.

Во всех 3 группах определяли процентное содержание субпопуляций НГ (%НГ), одновременно несущих CD11b, CD64, CD16, CD32 рецепторы, и плотность экспрессии данных рецепторов по MFI методом проточной цитометрии (CYTOMICS FC500, США) с применением соответствующих моноклональных антител. Для статистической обработки полученных данных использовались пакеты программ Microsoft Excel 2016, StatPlus 2010 и непараметрические тесты – критерии Вилкоксона и Манна–Уитни. Результаты выражали в виде медианы (верхний и нижний квартиль) – Me (Q<sub>0,25</sub>–Q<sub>0,75</sub>). Статистически значимыми различия принимали при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

При оценке результатов исследования показано, что в образцах ПК группы сравнения (условно здоровые женщины) субпопуляция CD11b<sup>+</sup>CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>НГ представлена в 96,60 (94,85–97,51) %, а субпопуляция CD11b<sup>+</sup>CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>НГ в 0,30 (0,12–0,95) % и при этом плотность экспрессии мембранных молекул была вариабельной.

При сравнении относительного содержания субпопуляций НГ CD11b<sup>+</sup>CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>НГ и CD11b<sup>+</sup>CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>НГ не выявлено значимых изменений в группе 1 и группе сравнения. Однако, выявлены статистически значимые различия в фенотипе данных субпопуляций, в частности увеличение плотности экспрессии поверхностных мембранных молекул по MFI: CD16 на 91,7% в «сторожевой» субпопуляции CD11b<sup>+</sup>CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>НГ, CD16 на 116% и CD32 на 81% в активированной субпопуляции CD11b<sup>+</sup>CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>НГ ( $p_{1-3} < 0,05$ ) (табл. 1).

При анализе результатов влияния рекIFNα2b в ПК в системе *in vitro* на содержание и мембранную экспрессию рецепторов субпопуляций НГ CD11b<sup>+</sup>CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> и CD11b<sup>+</sup>CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> также наблюдается увеличение ряда показателей. Статистически значимое увеличение ко-

**ТАБЛИЦА 1. ИЗМЕНЕНИЕ СУБПОПУЛЯЦИЙ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ И ПЛОТНОСТИ ЭКСПРЕССИИ ПОВЕРХНОСТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ CD64, CD16, CD32, CD11b У УСЛОВНО ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН, ЖЕНЩИН В ПЕРИОД ОБОСТРЕНИЯ ХВЗОМТ И ПОД ВЛИЯНИЕМ  $\text{reclFN}\alpha 2\text{b}$  В ЭКСПЕРИМЕНТЕ *IN VITRO* В ПЕРИОД ОБОСТРЕНИЯ ХВЗОМТ, Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ )**

TABLE 1. CHANGES IN NEUTROPHIL GRANULOCYTE SUBPOPULATIONS AND THE EXPRESSION DENSITY OF CD64, CD16, CD32, CD11b SURFACE RECEPTORS IN CONDITIONALLY HEALTHY WOMEN, WOMEN DURING THE PERIOD OF EXACERBATION OF CIDPO AND UNDER THE INFLUENCE OF  $\text{reclFN}\alpha 2\text{b}$  IN AN *IN VITRO* EXPERIMENT DURING THE PERIOD OF EXACERBATION OF CIDPO, Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ )

Показатель Indicator	Группа сравнения – ПК условно здоровых женщин Comparison group – PBs of conditionally healthy women	Группа 1 – ПК женщин в период обострения ХВЗОМТ Group 1 – PB of women in the period of exacerbation of CIDPO	Группа 2 – ПК женщин в период обострения ХВЗОМТ + $\text{reclFN}\alpha 2\text{b}$ Group 2 – PB of women in the period of exacerbation of CIDPO + $\text{reclFN}\alpha 2\text{b}$
<b>CD11b<sup>+</sup>CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup></b>			
%НГ %NG	96,60 (94,85-97,51)	94,8 (92,39-95,86)	99,10 (98,00-99,43)* ^
<b>MFI CD16</b>	47,00 (35,60-58,10)	90,1 (77,82-116,75)*	147,00 (139,00-162,00)* ^
<b>MFI CD32</b>	3,44 (2,59-4,29)	4,68 (4,13-6,12)	6,31 (5,05-9,48)*
<b>MFI CD11b</b>	48,60 (33,42-56,02)	23,4 (19,52-28,97)	75,70 (57,15-80,20)* ^
<b>CD11b<sup>+</sup>CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup></b>			
%НГ %NG	0,30 (0,12-0,95)	0,95 (0,75-2,06)	0,87 (0,50-1,93)
<b>MFI CD64</b>	6,47 (3,80-10,60)	8,9 (6,60-17,62)	3,48 (3,24-5,90)^
<b>MFI CD16</b>	46,30 (40,30-69,00)	99,7 (88,47-127,00)*	154,00 (137,00-176,00)* ^
<b>MFI CD32</b>	8,71 (4,65-11,45)	15,8 (12,60-21,17)*	13,90 (11,25-17,70)
<b>MFI CD11b</b>	33,70 (27,50-56,70)	34,15 (20,95-48,52)	69,60 (55,95-90,27)^

Примечание. \* – достоверность различий показателей от значений группы сравнения,  $p < 0,05$ ; ^ – достоверность различий показателей по отношению к группе 1  $p < 0,05$ .

Note. \*, the reliability of differences in indicators from the values of the comparison group,  $p < 0.05$ ; ^, the reliability of differences in indicators in relation to group 1  $p < 0.05$ .

личества НГ «сторожевой» субпопуляции CD11b<sup>+</sup>CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>НГ на 2% и 4% соответственно по сравнению с их уровнем в группе сравнения и в группе 1 ( $p_{1,2} < 0,05$ ). Также установлено изменение фенотипических характеристик субпопуляции CD11b<sup>+</sup>CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>НГ: увеличилась плотность экспрессии CD16 на 212%, CD11b на 56% и CD32 на 83% относительно группы сравнения и увеличилась плотность экспрессии CD16 на 163%, CD11b на 223% относительно группы 1 ( $p_{1,5} < 0,05$ ). В активационной субпопуляции CD11b<sup>+</sup>CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>НГ также прослеживается изменение плотности экспрессии мембранных молекул по MFI: ста-

тистически значимое увеличение CD16 на 232% относительно группы сравнения и снижение плотности экспрессии CD64 на 150% на фоне увеличения плотности экспрессии CD16 на 54% и CD11b на 103% относительно группы 1.

## Заключение

На основании вышеизложенного у иммунокомпromетированных женщин с период обострения ХВЗОМТ выявлены варианты негативной перестройки фенотипа субпопуляций НГ как сторожевой и преобладающей CD11b<sup>+</sup>CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> НГ, так и минорной CD11b<sup>+</sup>CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>НГ.

Фенотипический профиль субпопуляции CD11b<sup>+</sup>CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>НГ характеризуется усилением экспрессии CD16, что говорит о ее активации. Увеличение плотности экспрессии CD16, CD32 прослеживается и в субпопуляции CD11b<sup>+</sup>CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>НГ, что также свидетельствует о ее активации. При этом уровень CD64 в минорной субпопуляции статистически значимо не увеличивался, что не способствует полноценному осуществлению эффекторных функций НГ и может быть причиной поддержания хронического воспалительного процесса и отсутствия позитивного эффекта от проведенной этиопатогенетической терапии.

Перепрограммирование трансформированного фенотипа субпопуляций НГ под влиянием рекIFN $\alpha$ 2b в эксперименте *in vitro* связано с изменением субпопуляционного состава НГ и приростом «сторожевой» субпопуляции CD11b<sup>+</sup>CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> НГ, значительным изменением плотности экспрессии рецепторов, ответственных за эффекторные функции НГ, — CD16, CD32, CD11b, в сторону их увеличения, а также снижением плотности экспрессии CD64 — маркера остроты и тяжести бактериального процесса [10], что указывает на позитивный иммуномодулирующий эффект и является основой для создания новых комплексных подходов к лечению ХВЗОМТ у женщин.

## Список литературы / References

1. Абакумова Т.В., Генинг Т.П., Долгова Д.Р., Антонеева И.И., Песков А.Б., Генинг С.О. Фенотип циркулирующих нейтрофилов на разных стадиях неоплазии шейки матки // Медицинская иммунология, 2019. Т. 21, № 6. С. 1127-1138. [Abakumova T.V., Gening T.P., Dolgova D.R., Antoneeva I.I., Peskov A.B., Gening S.O. Phenotype of circulating neutrophils at different stages of cervical neoplasia. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2019, Vol. 21, no. 6, pp. 1127-1138. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2019-6-1127-1138.
2. Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Ковалева С.В., Евглевский А.А., Нгуен Т.З.Л. Новый взгляд на нейтрофильные гранулоциты: переосмысление старых догм (Часть 2) // Инфекция и иммунитет, 2018. Т. 8, № 1. С. 7-18. [Nesterova I.V., Kolesnikova N.V., Chudilova G.A., Lomtadidze L.V., Kovaleva S.V., Evglevsky A.A., Nguyen T.D.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.
3. Нестерова И.В. Таргетная иммунотерапия при вторичных иммунодефицитах с инфекционным синдромом // Российский иммунологический журнал, 2019. Т. 13, № 4 (22). С. 1512-1516. [Nesterova I.V. Targeted immunotherapy for secondary immunodeficiency with infectious syndrome. *Rossiyskiy immunologicheskij zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2019, Vol. 13, no. 4 (22), pp. 1512-1516. (In Russ.)]
4. Обухова О.О., Трунов А.Н., Горбенко О.М., Шваюк А.П. Цитокины и местное хроническое воспаление в формировании бесплодия у женщин фертильного возраста // Сибирский научный медицинский журнал, 2019. Т. 39, № 6. С. 77-83. [Obukhova O.O., Trunov A.N., Gorbenko O.M., Shvayuk A.P. Cytokines and local chronic inflammation in the formation of infertility in women of fertile age. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*, 2019, Vol. 39, no. 6, pp. 77-83. (In Russ.)]
5. Сандакова Е.А., Осипович О.А., Годовалов А.П., Карпунина Т.И. Эффективность вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с гинекологическими и экстрагенитальными воспалительными заболеваниями в анамнезе // Медицинский альманах, 2017. № 6 (51). С. 69-72. [Sandakova E.A., Osipovich O.A., Godovalov A.P., Karpunina T.I. The effectiveness of assisted reproductive technologies in women with gynecological and extragenital inflammatory diseases in anamnesis. *Meditinskiy almanakh = Medical Almanac*, 2017, no. 6 (51), pp. 69-72. (In Russ.)]
6. Скворцов В.В., Луньков М.В., Скворцова Е.М. Диагностика и фармакотерапия воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева, 2018. Т. 5, № 4. С. 177-181. [Skvortsov V.V., Lunkov M.V., Skvortsova E.M. Diagnostics and pharmacotherapy of pelvic inflammatory diseases in women. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegiriova = V. Snegirev Archive of Obstetrics and Gynecology*, 2018, Vol. 5, no. 4, pp. 177-181. (In Russ.)]
7. Шишкова Ю.С., Долгушина В.Ф., Графова Е.Д., Завьялова С.А., Курносенко И.В., Евстигнеева Н.П., Громакова К.Г., Колесников О.Л., Чукичев А.В., Долгушин И.И. Взаимосвязь функционального статуса нейтрофилов цервикального секрета у беременных женщин с видовым составом лактофлоры // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 2018. № 4. С. 51-56. [Shishkova Yu.S., Dolgushina V.F., Grafova E.D., Zavyalova S.A., Kurnosenko I.V., Evstigneeva N.P., Gromakova K.G., Kolesnikov O.L., Chukichev A.V., Dolgushin I.I. Interrelation of the functional status of cervical secretion neutrophils in pregnant women with the specific composition of lactoflora. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2018, no. 4, pp. 51-56. (In Russ.)]
8. de Jong E., de Lange D.W., Beishuizen A., van de Ven P.M., Girbes A.R.J., Huisman A. Neutrophil CD64 expression as a longitudinal biomarker for severe disease and acute infection in critically ill patients. *Int. Jnl. Lab. Hem.*, 2016, Vol. 38, pp. 576-584.

9. El-Madbouly A.A., El Sehemawy A.A., Eldesoky N.A., Abd Elgalil H.M., Ahmed A.M. Utility of presepsin, soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1, and neutrophil CD64 for early detection of neonatal sepsis. *Infect. Drug Resist.*, 2019, Vol. 12, pp. 311-319.
10. Hong C.W. Current understanding in neutrophil differentiation and heterogeneity. *Immune Netw.*, 2017, Vol. 17, no. 5, pp. 298-306.
11. Skilbeck C.A., Lu X., Sheikh S., Savage C.O., Nash G.B. Capture of flowing human neutrophils by immobilised immunoglobulin: Roles of Fc-receptors CD16 and CD32. *Cell. Immunol.*, 2006, Vol. 241, no. 1, pp. 26-31.
12. Yin W.P., Li J.B., Zheng X.F., An L., Shao H., Li C.S. Effect of neutrophil CD64 for diagnosing sepsis in emergency department. *World J. Emerg. Med.*, 2020, Vol. 11, no. 2, pp. 79-86.

---

**Авторы:**

**Ковалева С.В.** — к.м.н., доцент, старший научный сотрудник отдела 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

**Пиктурно С.Н.** — аспирант 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

**Ломтатидзе Л.В.** — к.б.н., старший научный сотрудник отдела 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

**Authors:**

**Kovaleva S.V.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Senior Research Associate, 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

**Pikturno S.N.**, Postgraduate Student, 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

**Lomtadze L.V.**, PhD (Biology), Senior Research Associate, 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

**Крутова В.А.** — д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, главный врач клиники ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

**Малиновская В.В.** — д.б.н., профессор, руководитель лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**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

**Krutova V.A.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Chief Physician of University Clinic, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

**Malinovskaya V.V.**, PhD, MD (Biology), Professor, Head, Laboratory of Ontogenesis and Correction of Interferon System, N. Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

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

---

Поступила 15.07.2022  
Принята к печати 28.07.2022

Received 15.07.2022  
Accepted 28.07.2022