

**ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПА НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ
ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ МОНОНУКЛЕОЗЕ У ДЕТЕЙ**

Савченко А. А. ¹,

Мартынова Г. П. ²,

Иккес Л. А. ²,

Беленюк В. Д. ¹,

Борисов А. Г. ¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера».

² ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России.

FEATURES OF THE NEUTROPHIL GRANULOCYTE PHENOTYPE IN CHILDREN WITH INFECTIOUS MONONUCLEOSIS

Savchenko A. A. ^a,

Martynova G. P. ^b,

Ikkes L. A. ^b,

Belenjuk V. D. ^a,

Borisov A. G. ^a

^a Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of medical problems of the North, Krasnoyarsk, Russia.

^b FSBEI of Higher Education «Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russia.

Резюме

Характер течения инфекционных заболеваний, вызванных вирусами, а зачастую и их исход, определяется активностью воспалительной реакции, которая реализуется как на местном, так и на системном уровне. Однако особенности функционирования нейтрофилов в процессе воспалительной реакции при инфекционном мононуклеозе (ИМ), вызванный попаданием вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ), в настоящее время практически не исследованы.

Целью исследования явилось изучение особенностей фенотипического состава нейтрофилов крови у детей с ИМ.

Материалы и методы. Обследовано 84 ребенка в возрасте от 3-х до 11 лет с ВЭБ-инфекцией средней и тяжелой степени тяжести. Все пациенты имели положительный тест на ДНК ВЭБ в лимфоцитах крови и серологические маркеры острой ВЭБ-инфекции. Контрольную группу составили 40 практически здоровых детей аналогичного возрастного диапазона. Исследование фенотипа нейтрофилов осуществляли методом проточной цитометрии с использованием прямой иммунофлуоресценции цельной периферической крови.

Результаты. При исследовании фенотипа нейтрофилов по комбинации двух функциональных антигенов CD64 и CD32 обнаружено, что у детей с ИМ независимо от возраста основной фракцией нейтрофилов крови являются дубль-отрицательные клетки, тогда как у здоровых детей – CD64⁻CD32⁺-нейтрофилы. Основная фракция нейтрофилов в парной комбинации антигенов CD64 и CD11b у больных детей 3 – 6 и 7 – 11 лет определяется такая же как и у здоровых (CD64⁻CD11b⁺), но при изменении содержания минорных фракций клеток. Количество CD64⁻CD15⁺-нейтрофилов (основная фракция клеток у здоровых детей) у больных обеих возрастных группах значительно снижается. Однако наблюдается выраженное увеличение уровня дубль-отрицательных клеток по антигенам CD64 и CD15. По экспрессии рецепторов CD32 и CD11b у детей с ИМ независимо от возраста в качестве основной фракции нейтрофилов выявляются клетки с фенотипом CD32⁻CD11b⁺, тогда как у здоровых детей – CD32⁺CD11b⁺. При этом в обеих возрастных группах больных детей также повышается содержания дубль-отрицательных нейтрофилов по данным маркерам. В качестве основных фракций нейтрофилов по парной комбинации антигенов CD11b и CD15 при ИМ выявляются клетки с фенотипами CD11b⁻CD15⁺ и CD11b⁺CD15⁺, у здоровых детей – только CD11b⁺CD15⁺-нейтрофилы.

Заключение. Изменения в фенотипе нейтрофилов при ИМ характеризуют снижение миграционной способности клеток с высокой активностью провоспалительных функций. Установлены онтогенетические

особенности фенотипа нейтрофилов, которые значительно изменяются у детей с ИМ, что, по-видимому, определяется иммунопатогенезом вирусной инфекции. Выявленные изменения в фенотипическом составе нейтрофилов при ИМ могут определяться как особенностью защитной реакции клеток врожденного иммунитета, так и патогенным действием самого вируса на нейтрофилы.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, возраст детей, нейтрофилы, фенотип, функциональная активность, экспрессия рецепторов.

Abstract

The nature of the course of infectious diseases caused by viruses and often their outcome is determined by the activity of the inflammatory reaction. However, the peculiarities of the neutrophil functioning during the inflammatory reaction in infectious mononucleosis (IM), caused by the Epstein-Barr virus (EBV), are currently practically not studied.

The aim of the study was to investigate the characteristics of the phenotypic composition of blood neutrophils in children with IM.

Materials and methods. 84 children aged 3 to 11 years with EBV infection of moderate severity and severe disease were examined. The control group consisted of 40 practically healthy children of a similar age range. The study of neutrophil phenotype was carried out by flow cytometry using direct immunofluorescence of whole peripheral blood.

Results. It was found that in children with IM, regardless of age, the main fraction of blood neutrophils are CD64⁻CD32⁻-cells whereas in healthy children – CD64⁻CD32⁺ neutrophils. The main fraction of neutrophils in the paired combination of CD64 and CD11b antigens in sick children aged 3–6 and 7–11 years is determined to be the same as in healthy ones (CD64⁻CD11b⁺), but with a change in the content of minor cell fractions. The number of CD64⁻CD15⁺ neutrophils (the main fraction of cells in healthy children) in patients of both age groups is significantly reduced. However, there is a marked increase in the level of double-negative cells for the CD64 and CD15 antigens. At the same time, the content of double-negative neutrophils according to these markers also increases in sick children of both age groups. Cells with the CD11b⁻CD15⁺ and CD11b⁺CD15⁺ phenotypes are the main fractions in IM based on the paired combination of CD11b and CD15 antigens; in healthy children – only CD11b⁺CD15⁺ neutrophils.

Conclusion. Changes in the phenotype of neutrophils during IM characterize a decrease in the migration ability of cells with high activity of proinflammatory functions. The ontogenetic features of the neutrophil phenotype have been established which change significantly in children with IM that is apparently determined by the immunopathogenesis of the viral infection.

Keywords: infectious mononucleosis, age of children, neutrophils, phenotype, functional activity, receptor expression.

1 Введение

Инфекционный мононуклеоз (ИМ) – часто встречающаяся клиническая форма инфекции, преимущественно вызванное вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ), которая представляет собой неспецифическую клинически манифестную реакцию ретикулоэндотелиальной системы на инфекционный процесс. Вирус способен пожизненно персистировать в организме, осуществляя репликацию преимущественно в В-лимфоцитах [1, 17]. Такая персистенция ВЭБ приводит к возникновению иммунодефицитных состояний и является патогенетическим фоном для формирования контингента детей, подверженных повторным эпизодам респираторной патологии [1, 2, 9].

При ВЭБ-инфекции у детей может нарушаться функция не только В-лимфоцитов, но и таких клеток иммунной системы, как Т-лимфоциты, НК-клетки, нейтрофилы [3, 9]. Причем, изменения реактивности клеток иммунной системы может осуществляться как за счет их инфицирования, так и опосредованными механизмами, например, через нарушения регуляторных процессов в иммунной системе. В частности, проведенными ранее исследованиями было показано, что у детей с ВЭБ-инфекцией в нейтрофилах крови нарушаются механизмы синтеза первичных и вторичных АФК, что влияет на развитие полноценной функциональной активности клеток [3].

В настоящее время все большее внимание привлекают исследования, связанные с ролью клеток врожденного иммунитета в иммунопатогенезе вирусных инфекций [8, 13]. Связано это с тем, что характер течения инфекционных заболеваний, вызванных вирусами, а зачастую и их исход, определяется активностью воспалительной реакции, которая реализуется как на местном, так и на системном уровне. Известно, что нейтрофильные гранулоциты вовлекаются в развитие любого иммуновоспалительного процесса [3, 4, 10]. Воспринимая многочисленные сигналы о дестабилизации внутренней среды, нейтрофилы модулируют свои функции, нацеленные на ее восстановление. Активированные нейтрофильные гранулоциты, при этом, становятся мощными эффекторами пусковых и регуляторных механизмов самых начальных этапов инфекционных заболеваний, определяющих характер развития воспалительных процессов. Уже как эффекторы нейтрофилы способны реализовать широкий спектр защитных реакций – фагоцитоз, формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps, NETs) и синтезировать и секретировать широкий спектр цитотоксических молекул (например, активных форм кислорода (АФК), лизосомальных ферментов и т.д.) [3, 4, 15]. В то же время, в связи с тем, что нейтрофильные гранулоциты способны синтезировать и в рамках реализации своих эффекторных функций выделять в окружающую среду различные цитокины, регулирующие функциональную активность других клеток иммунной системы, нейтрофилы определяются и как регуляторные клетки [4, 10]. При этом эффекторная и регуляторная активность нейтрофильных

44 гранулоцитов значительно зависит от экспрессии соответствующих
45 рецепторов на поверхности клетки. Причем изменения в уровнях экспрессии
46 активационных рецепторов на нейтрофилах при развитии
47 иммуновоспалительных процессов будет характеризовать роль клеток при
48 данной патологии и уровень нарушения их функциональной активности [4, 7].

49 Таким образом, целью данного исследования явилось изучение
50 особенностей фенотипического состава нейтрофилов крови у детей с ИМ.

51 2 Материалы и методы

52 На базе инфекционного отделения КГБУЗ «Красноярская межрайонная
53 детская клиническая больница №1» г. Красноярска обследовано 84 ребенка в
54 возрасте от 3-х до 11 лет с ВЭБ-инфекцией средней и тяжелой степени
55 тяжести. В группу обследования не были включены детей с негладким
56 течением ИМ (тяжелая нейтропения, тромбоцитопения и повышение
57 аминотрансфераз более 5 норм), на фоне лечения противовирусными и
58 антибактериальными препаратами и препаратами, обладающими
59 иммуномодулирующим действием, а также больные с наличием другого
60 инфекционного заболевания, перенесенного в течение последнего месяца
61 перед включением в обследование, и при отказе в подписании
62 информированного согласия на участие в клиническом исследовании. Все
63 наблюдаемые нами пациенты имели положительный тест на ДНК ВЭБ в
64 лимфоцитах крови и серологические маркеры острой ВЭБ-инфекции (ВЭБ-
65 VCAIgM (+), ВЭБ-EA-DIgG (+)). Контрольную группу составили 40
66 практически здоровых детей аналогичного возрастного диапазона.

67 Исследование было одобрено комитетами по этике НИИ МПС и
68 КрасГМУ, выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной
69 медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских
70 исследований с участием человека» (с изменениями 2013 г.) и «Правилами
71 надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утвержденной
72 приказом Минздрава России от 19 июня 2003 г. № 266.

73 Забор крови у обследуемых детей производили утром натощак с 8 до 9
74 часов. Цельную периферическую кровь забирали из локтевой вены в 4 мл
75 вакутейнер с K₂ЭДТА. Исследование развернутого анализа крови и
76 фенотипического состава нейтрофилов осуществляли в течение 2 часов после
77 забора крови. Исследование содержания лейкоцитов и общей фракции
78 нейтрофилов в крови осуществляли на гематологическом анализаторе DxH
79 500 (Beckman Coulter, USA) центра коллективного пользования ФИЦ КНЦ СО
80 РАН. Иммунофенотипирование нейтрофильных гранулоцитов проводили
81 методом проточной цитометрии с использованием прямой
82 иммунофлуоресценции цельной периферической крови с помощью
83 моноклональных антител, меченных FITC (fluoresceinisothiocyanate); PE

84 (phycoerythrin), PerCP/Cyanine 5.5 (peridinin-chlorophyll protein-cyanin 5.5), PC7
85 (phycoerythrin-cyanin 7), APC (allophycocyanin), AF700 (Alexa Fluor 700) и
86 APC/Cyanine7 (allophycocyanin-cyanine7) (табл. 1). Пробоподготовку
87 осуществляли по стандартной методике [20]. Лизис эритроцитов был
88 выполнен по безотмывочной технологии с использованием реагента VersLyse
89 (Beckman Coulter, USA). Распределение антител по каналам флуоресценции
90 проводили в соответствии с принципами формирования панелей для
91 многоцветных цитофлуориметрических исследований [5]. Анализ
92 окрашенных клеток проводили на проточном цитофлуориметре Navios
93 (Beckman Coulter, USA) Красноярского регионального центра коллективного
94 пользования ФИЦ КНЦ СО РАН. Обработку полученных
95 цитофлуориметрических результатов осуществляли с помощью программ
96 Navios Software v. 1.2 и Kaluza v. 2.1.1 (Beckman Coulter, USA).

97 Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и
98 интерквартильного размаха в виде 1 и 3 квартилей (Q_1 и Q_3). Достоверность
99 различий между показателями независимых выборок (сравнение с
100 показателями контрольной группы) оценивали по непараметрическому U-
101 критерию Манна-Уитни (Mann-Whitney U test). Статистический анализ
102 осуществляли в пакете программ Statistica 6.1 (StatSoft Inc., USA, 2007).

103 3 Результаты

104 Исследование содержания нейтрофилов в крови при ИМ позволило
105 установить, что у больных детей в возрасте 3 – 6 лет снижается процентное
106 количество общей фракции нейтрофильных гранулоцитов на фоне повышения
107 абсолютного уровня лейкоцитов (табл. 2). При исследовании количества
108 нейтрофильных гранулоцитов, экспрессирующих CD32 и CD64, установлено,
109 что у детей в возрасте 3 – 6 лет с ИМ снижено относительное содержание
110 $CD64^-CD32^+$ нейтрофилов, но повышено количество $CD64^-CD32^-$ и
111 $CD64^+CD32^-$ клеток. У детей с ИМ данной возрастной группы обнаружены
112 изменения в содержании нейтрофильных гранулоцитов в крови,
113 экспрессирующих рецепторы CD64 и CD11b, относительно контрольных
114 значений: повышение количества $CD64^+CD11b^+$ -клеток, понижение уровня
115 $CD64^+CD11b^-$ -клеток. Проведение цитометрического анализа нейтрофилов,
116 экспрессирующих пару рецепторов CD64 и CD15, позволило установить, что
117 в первой возрастной группе больных ИМ снижается количество $CD64^-CD15^+$ -
118 нейтрофилов, но значительно увеличивается содержание клеток
119 отрицательных по CD15: $CD64^-CD15^-$ и $CD64^+CD15^-$ клеток. При
120 исследовании клеток с экспрессией рецепторов CD32 и CD11b обнаружено,
121 что при ИМ у детей в возрасте 3 – 6 лет значительно повышается содержание
122 $CD32^-CD11b^+$ - и $CD32^-CD11b^-$ -нейтрофилов, а также понижается уровень
123 $CD32^+CD11b^+$ -клеток. Кроме того, у детей в возрасте 3 – 6 лет с ИМ

124 относительно контрольных значений в крови возрастает содержание
125 CD11b⁻CD15⁺-, CD11b⁻CD15⁻- и CD11b⁺CD15⁻-нейтрофилов, но снижается
126 количество CD11b⁺CD15⁺-нейтрофилов.

127 У детей в возрасте 7 – 11 лет с ИМ также (как и у больных в возрасте 3
128 – 6 лет) понижено процентное содержание нейтрофилов на фоне повышенного
129 относительно контрольных значений абсолютного уровня лейкоцитов (табл.
130 3). При исследовании особенностей фенотипа нейтрофилов у детей в возрасте
131 7 – 11 лет установлено, что при ИМ обнаружено значительно снижено
132 процентное количество CD64⁻CD32⁺-нейтрофилов, но при повышении
133 содержания CD64⁻CD32⁻- и CD64⁺CD32⁻-клеток. Кроме того, у больных детей
134 данной возрастной группы в периферической крови повышено количество
135 CD64⁺CD11b⁺-нейтрофилов относительно контрольных значений.
136 Выраженные изменения относительно контрольных показателей обнаружены
137 у детей с ИМ в содержании нейтрофилов, экспрессирующих и/или не
138 экспрессирующих CD64 и CD15: снижение уровней CD64⁻CD15⁺- и
139 CD64⁺CD15⁺-клеток, но при увеличении количества CD64⁻CD15⁻- и
140 CD64⁺CD15⁻-клеток. Также выраженные изменения обнаружены у детей с ИМ
141 старшей возрастной группы в перераспределении нейтрофилов с экспрессией
142 CD32 и CD11b: увеличение относительно контрольных значений количества
143 CD32⁻CD11b⁺- и CD32⁻CD11b⁻-клеток, понижение содержания CD32⁺CD11b⁺-
144 и CD32⁺CD11b⁻-клеток. При исследовании клеток с экспрессией CD11b и
145 CD15 обнаружено, что у детей в возрасте 7 – 11 лет с ИМ относительно
146 контрольных показателей повышено количество CD11b⁻CD15⁺-нейтрофилов,
147 но снижено содержание CD11b⁺CD15⁺- и CD11b⁺CD15⁻-клеток.

148 При исследовании особенностей фенотипа нейтрофилов в зависимости
149 от возрасте детей установлено, что у здоровых детей в возрасте 7 – 11 лет в
150 периферической крови снижено количество CD64⁺CD32⁻- ($p = 0,008$),
151 CD64⁺CD11b⁺- ($p = 0,047$), CD64⁺CD11b⁻- ($p = 0,003$) и CD32⁻CD11b⁻-
152 нейтрофилов ($p = 0,038$) (см. табл. 2 и 3). К детей с ИМ в возрасте 7 – 11 лет
153 по сравнению с показателями, выявленными у больных детей 1 – 3 лет,
154 повышено количество CD64⁻CD11b⁻-нейтрофилов ($p = 0,048$), но понижено
155 содержание CD64⁺CD15⁻- ($p = 0,042$), CD11b⁻CD15⁻- ($p = 0,016$) и
156 CD11b⁺CD15⁻-клеток ($p < 0,001$). Кроме того, при ИМ у детей двух возрастных
157 групп выявлено выраженное перераспределение нейтрофилов,
158 экспрессирующих и/или не экспрессирующих CD32 и CD11b. У детей старшей
159 возрастной группы в крови увеличен уровень CD32⁻CD11b⁺-нейтрофилов (p
160 $< 0,001$), но понижено содержание CD32⁺CD11b⁺- ($p < 0,001$), CD32⁻CD11b⁻- (p
161 $< 0,001$) и CD32⁺CD11b⁻-клеток ($p < 0,001$).

162 4 Обсуждение

163 Нейтрофильные гранулоциты являются одними из наиболее
164 высокореактивных клеток врожденного иммунитета. При этом
165 функциональная и регуляторная активность нейтрофилов характеризуется
166 комплексом экспрессированных на них рецепторов, кооперация которых
167 может модулировать реактивность клеток при иммунопатологических
168 процессах [4, 6]. Мы провели исследование содержания нейтрофилов с парной
169 комбинацией экспрессии маркеров, характеризующих функциональные,
170 регуляторные и адгезионные свойства клеток, у детей с ИМ в возрасте 3 – 6 и
171 7 – 11 лет. Как уже было установлено ранее, реализация широкого спектра
172 функциональной активности, включающая эффекторные и регуляторные, у
173 нейтрофилов определяется экспрессией рецепторов CD64 и CD32 [6].
174 Рецептор CD64 (FcγRI) определяется как одноцепочечный гликопротеин типа
175 I, относится суперсемейству иммуноглобулинов, является высокоаффинным
176 рецептором IgG [18]. Доказано, что данный маркер принимает участие в
177 механизмах антителозависимой клеточной цитотоксичности и практически не
178 экспрессируется на нейтрофилах, находящихся в состоянии относительного
179 покоя [6]. Маркер CD32 (FcγRIIa) характеризуется как трансмембранный
180 гликопротеин, является низкоаффинным рецептором IgG, запускает
181 тирозинкиназный каскад, что приводит к активации NADPH-оксидазы,
182 опосредует секреторную активность, цитотоксические процессы и
183 иммуномодулирующие механизмы нейтрофилов [6, 11]. При обследовании
184 детей с ИМ было установлено, что на фоне лейкоцитоза происходит
185 перераспределение соотношения нейтрофильных гранулоцитов,
186 экспрессирующих и не экспрессирующих CD64 и CD32. Независимо от
187 возрастной группы обследуемых преобладающими при ИМ являются дубль-
188 отрицательные нейтрофилы (CD64⁻CD32⁻), в то время как у здоровых детей –
189 CD64⁻CD32⁺-клетки. Фракция CD64⁻CD32⁻-нейтрофилов у здоровых детей
190 является минорной. В связи с тем, что данные клетки не экспрессируют оба
191 функциональных маркера, их можно определить, как клетки с минимальной
192 функциональной активностью. В то же время, количество CD64⁻CD32⁺-
193 нейтрофилов у детей с ИМ в возрасте 3 – 6 и 7 – 11 лет уменьшается
194 относительно контрольных значений в 2,1 и 2,3 раза, соответственно. Как
195 отмечено в исследовании Нестеровой И.В. с соавт. (2021), фракция
196 нейтрофилов отрицательная по CD64 и положительная по CD32 является
197 «бдительным стражем», которая при антигенном воздействии меняет
198 репертуар своих рецепторов для активизации функционального потенциала
199 [6]. При этом минорными фракциями нейтрофилов у детей с ИМ являются
200 клетки с фенотипами CD64⁺CD32⁺- и CD64⁺CD32⁻. Следовательно, на фоне
201 данной вирусной инфекции в крови у детей снижается количество
202 нейтрофилов положительных по маркерам CD64 и CD32, что свидетельствует
203 о снижении функциональной активности клеток. При сравнении содержания
204 нейтрофилов в крови у детей с парной комбинацией рецепторов CD64 и CD32

205 обнаружено снижение уровня CD64⁺CD32⁻-клеток у здоровых детей, тогда как
206 онтогенетических особенностей при ИМ не выявлено.

207 Следующей комбинацией было исследовано количество нейтрофилов,
208 экспрессирующих и/или не экспрессирующих рецепторы CD64 и CD11b.
209 Маркер CD11b является трансмембранным гликопротеином типа I и
210 определяется как субъединица α M интегрина, объединяется с антигеном CD18
211 (субъединица интегрина β 2) для создания интегрина Mac-1 (CD11b/CD18,
212 α M β 2, CR3, iC3bR, Mo-1) [14]. Установлено, что в лейкоцитах крови Mac-1
213 экспрессируется в неактивной форме, но под влиянием хемокинов быстро
214 активируется, обеспечивая адгезию к эндотелиальным клеткам [6, 12]. Кроме
215 того, Mac-1 также является рецептором для 3 компонента системы
216 комплемента (iC3b) и способствует фагоцитозу опсонизированных бактерий
217 [19]. Обнаружено, что преобладающей фракцией нейтрофилов по комбинации
218 рецепторов CD64 и CD11b у детей явились CD64⁻CD11b⁺-клетки, причем это
219 проявляется как у здоровых детей двух возрастных групп, так и больных ИМ.
220 Также независимо от возраста и вирусной инфекции минорными фракциями
221 являются CD64⁺CD11b⁺-, CD64⁻CD11b⁻- и CD64⁺CD11b⁻-нейтрофилы. Исходя
222 из функциональной значимости рецепторов CD64 и CD11b можно заключить,
223 что наиболее функционально активными клетками являются дубль-
224 положительные нейтрофилы (CD64⁺CD11b⁺), которые определяются как
225 клетки с высоким уровнем функциональной активности (в связи с экспрессией
226 CD64) и способные к быстрой миграции в ткань (CD11b⁺) [6]. При этом,
227 количество нейтрофилов с данным фенотипом повышается при ИМ
228 независимо от возраста больных детей: в 2,3 раза у детей в 1 возрастной группе
229 и в 2,4 раза во второй возрастной группе. Кроме того, у детей с ИМ в возрасте
230 3 – 6 лет снижается уровень CD64⁺CD11b⁻-нейтрофилов. Следовательно, на
231 вирусной инфекции отсутствует значимое перераспределение фракций
232 нейтрофилов у детей с экспрессией и/или отсутствием экспрессии маркеров
233 CD64 и CD11b. Повышение количество функциональной активных и
234 способных проявлять высокий уровень миграционной активности
235 нейтрофилов при ИМ определяется развитием защитной реакцией организма
236 на вирусную инфекцию. Также обнаружены онтогенетические особенности в
237 распределении CD64[±]-CD11b[±]-нейтрофилов у детей. Так, у здоровых детей с
238 возрастом снижается количество CD64⁺CD11b⁺- и CD64⁺CD11b⁻-клеток, тогда
239 как при ИМ повышается уровень CD64⁻CD11b⁻-нейтрофилов. Следовательно,
240 у больных детей наблюдается нарушения нормального онтогенетического
241 перераспределения нейтрофилов с парной комбинацией антигенов CD64 и
242 CD11b, что, безусловно, связано с особенностью иммунопатогенеза ИМ.

243 Антиген CD15 (3-фукозил-N-ацетиллактозамин, Lewis X) представляет
244 собой углеводную молекулу адгезии, которая синтезируется
245 фукозилтрансферазами FUT4 и FUT9, принимает активное участие в

246 процессах миграции клеток [21]. Также, в исследовании Nan J. et al. (2017)
247 показано, что рецептор CD15 экспрессируется на миелоидных супрессорных
248 клетках (MDSC, myeloid-derived suppressor cells) и является сигнальной
249 молекулой, инициирующей провоспалительные функции [16]. Мажорной
250 фракцией нейтрофилов в крови у детей являются клетки с фенотипом
251 CD64⁻CD15⁺, независимо от возрастной группы и наличия инфекционного
252 заболевания. Однако у больных детей количество CD64⁻CD15⁺-нейтрофилов
253 значительно снижается (в 1,6 и 1,5 раза у детей в возрасте 3 – 6 и 7 – 11 лет,
254 соответственно), но увеличивается содержание CD64⁻CD15⁻-клеток (в 16,7 и
255 8,1 раза для младшей и старшей возрастных групп, соответственно), тем
256 самым, определяя дубль-отрицательные клетки по CD64 и CD15, как вторые
257 по количеству в крови при ИМ. Соответственно, независимо от возраста в
258 крови у здоровых детей к минорным фракциям нейтрофилов относятся клетки
259 с фенотипами CD64⁺CD15⁺, CD64⁻CD15⁻ и CD64⁺CD15⁻, при ИМ –
260 CD64⁺CD15⁺ и CD64⁺CD15⁻. При этом у детей с ИМ в крови независимо от
261 возраста повышается уровень CD64⁺CD15⁻-нейтрофилов и только больных в
262 возрасте 7 – 11 лет относительно контрольных значений снижается количество
263 CD64⁺CD15⁺-клеток. Следовательно, перераспределение количества
264 нейтрофилов при ИМ реализуется в направлении минимальной
265 функциональной активности, включая стимуляцию провоспалительных
266 процессов. Причем у детей старшей возрастной группы снижение
267 провоспалительной активности нейтрофилов более выражено, чем у детей
268 младшего возрастного диапазона. Возрастные особенности в
269 перераспределении рецепторов CD64 и CD15 обнаружены только при ИМ –
270 снижение количества CD64⁺CD15⁻-нейтрофилов.

271 При анализе распределения парной комбинации антигенов CD32 и
272 CD11b обнаружено, что если у здоровых детей независимо от возраста
273 основной фракцией нейтрофилов являются клетки с фенотипом CD32⁺CD11b⁺,
274 то у детей с ИМ также независимо от возраста в крови преобладают клетки с
275 фенотипом CD32⁻CD11b⁺. При этом количество CD32⁻CD11b⁺-нейтрофилов
276 при ИМ повышается у детей в возрасте 3 – 6 лет в 25 раз и у детей в возрасте
277 7 – 11 лет в 49,4 раза. Содержание CD32⁺CD11b⁺-нейтрофилов у больных
278 детей младшей возрастной группы снижается почти в 5 раз, а у больных
279 старшей возрастной группы – в 30,9 раза. Минорными фракциями
280 нейтрофилов по комбинации рецепторов CD32 и CD11b у здоровых детей
281 независимо от возраста являются клетки с фенотипами CD32⁻CD11b⁺,
282 CD32⁻CD11b⁻ и CD32⁺CD11b⁻. В то же время у детей с ИМ в возрасте 3 – 6 лет
283 к минорной фракции можно отнести только клетки с фенотипом
284 CD32⁺CD11b⁻, тогда как минорными фракциями у детей с ИМ в возрасте 7 –
285 11 лет являются CD32⁺CD11b⁺-, CD32⁻CD11b⁻- и CD32⁺CD11b⁻-нейтрофилы.
286 В связи с тем, что основное перераспределение нейтрофилов при ИМ

287 произошло в направлении увеличения содержания клеток с фенотипом
288 CD32⁻CD11b⁺, можно заключить, что при ИМ повышается уровень клеток
289 способных к миграции, но с низкой функциональной активностью. При этом
290 по данной комбинации антигенов выявляются значительные возрастные
291 изменения, особенно при ИМ. Так, если у здоровых детей старшей возрастной
292 группы по сравнению с показателями, выявленными у детей младшей
293 возрастной группы, уменьшается только количество CD32⁻CD11b⁻-
294 нейтрофилов, то у больных детей выявляется полное перераспределение
295 содержания клеток по данным маркерам: повышение количества
296 CD32⁻CD11b⁺-нейтрофилов и снижение уровней CD32⁺CD11b⁺-,
297 CD32⁻CD11b⁻ и CD32⁺CD11b⁻-нейтрофилов. Соответственно, подобное
298 перераспределение количества нейтрофилов с указанными фенотипами,
299 преимущественно, определяется иммунопатогенезом вирусной инфекции.

300 Также на фоне данной вирусной инфекции выявляется
301 перераспределение количества нейтрофилов у детей по комбинации антигенов
302 CD11b и CD15. По данным маркерам основной фракцией нейтрофилов у
303 здоровых детей в обеих возрастных группах являются клетки с фенотипом
304 CD11b⁺CD15⁺, минорными – клетки с фенотипами CD11b⁻CD15⁺,
305 CD11b⁻CD15⁻ и CD11b⁺CD15⁻. По сравнению с контрольными значениями
306 содержание CD11b⁺CD15⁺-нейтрофилов уменьшается у детей с ИМ в возрасте
307 3 – 6 лет почти в 2,4 раза, а у больных в возрасте 7 – 11 лет – почти в 2,2 раза.
308 При этом уровень CD11b⁻CD15⁺-нейтрофилов у больных младшего возраста
309 увеличивается в 44,7 раза, тогда как у детей с ИМ старшей возрастной группы
310 – 38,6 раза. Соответственно, у детей с ИМ основными фракциями нейтрофилов
311 является клетки с фенотипами CD11b⁻CD15⁺ и CD11b⁺CD15⁺, а минорными –
312 CD11b⁻CD15⁻ и CD11b⁺CD15⁻-клетки. Подобное перераспределение
313 характеризует снижение миграционной активности нейтрофилов,
314 осуществляющих провоспалительные функции. При этом у детей младшего
315 возраста увеличивается содержание дубль-отрицательных по данным
316 антигенам клеток, то есть нейтрофилов с низким уровнем функциональной и
317 миграционной активности. Подобного у детей старшей возрастной группы не
318 обнаружено, но выявляется понижение количества CD11b⁺CD15⁻-
319 нейтрофилов – клеток способных к миграции, но со сниженной
320 провоспалительной активностью. Зависимые от возраста изменения
321 выявляются только при ИМ: у детей старшей возрастной группы снижается
322 количество CD11b⁻CD15⁻ и CD11b⁺CD15⁻-нейтрофилов.

323 5 Заключение

324 Таким образом, у детей с ИМ на фоне лейкоцитоза значительно меняется
325 фенотип нейтрофилов крови. Соответственно, изменение фенотипа,
326 безусловно, определяет нарушения функциональной и миграционной

327 активности клеток. Так, при исследовании фенотипа нейтрофилов по
328 комбинации двух функциональных антигенов CD64 и CD32 обнаружено, что
329 у детей с ИМ независимо от возраста основной фракцией нейтрофилов крови
330 являются дубль-отрицательные клетки, тогда как у здоровых детей –
331 CD64⁻CD32⁺-нейтрофилы. Основная фракция нейтрофилов в парной
332 комбинации антигенов CD64 и CD11b у больных детей 3 – 6 и 7 – 11 лет
333 определяется такая же как и у здоровых (CD64⁻CD11b⁺), но при изменении
334 содержания минорных фракций клеток. Количество CD64⁻CD15⁺-
335 нейтрофилов (основная фракция клеток у здоровых детей) у больных обеих
336 возрастных группах значительно снижается, но при этом наблюдается
337 выраженное увеличение уровня дубль-отрицательных клеток по антигенам
338 CD64 и CD15, что характеризуется снижением провоспалительных функций
339 нейтрофилов в острую стадию данной вирусной инфекции. По экспрессии
340 рецепторов CD32 и CD11b у детей с ИМ независимо от возраста в качестве
341 основной фракции нейтрофилов выявляются клетки с фенотипом
342 CD32⁻CD11b⁺, тогда как у здоровых детей – CD32⁺CD11b⁺. При этом в обеих
343 возрастных группах больных детей также повышается содержание дубль-
344 отрицательных нейтрофилов по данным маркерам. В качестве основных
345 фракций нейтрофилов по парной комбинации антигенов CD11b и CD15 при
346 ИМ выявляются клетки с фенотипами CD11b⁻CD15⁺ и CD11b⁺CD15⁺, у
347 здоровых детей – только CD11b⁺CD15⁺-нейтрофилы. Подобное
348 перераспределение характеризует снижение миграционной способности
349 нейтрофилов с высокой активностью провоспалительных функций. При
350 сравнении распределения нейтрофилов по парным комбинациям антигенов у
351 детей разных возрастных групп обнаружены онтогенетические особенности (у
352 здоровых детей), которые значительно изменяются у детей с ИМ, что, по-
353 видимому, определяется иммунопатогенезом вирусной инфекции.
354 Выявленные изменения в фенотипическом составе нейтрофилов при ИМ
355 могут определяться как особенностью защитной реакции клеток врожденного
356 иммунитета, так и патогенным действием самого вируса на нейтрофилы и
357 должны быть учтены при разработке новой иммунотерапевтической стратегии
358 лечения ИМ.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Клон белка, изотип, флуорохром и производитель моноклональных антител, используемых в исследовании.

Table 1. Protein clone, isotype, fluorochrome and manufacturer of monoclonal antibodies used in the study.

Антитело Antibody	Клон Clone	Изотип Isotype	Флуорохром Fluorochrome	Производство Production
CD64	22	Mouse IgG1	FITC	Beckman Coulter
CD32	FUN-2	Mouse IgG2b	PE	Bio Legend
CD11b	LM2	Mouse IgG1	PerCP/Cyanine5.5	Bio Legend
CD16	3G8	Mouse IgG1	PC7	Beckman Coulter
CD15	HI98	Mouse IgM	Alexa Fluor® 700	Bio Legend
CD45	HI30	Mouse IgG1	APC/Cyanine7	Bio Legend

Таблица 2. Фенотипический состав нейтрофилов крови (в %) у детей в возрасте 1 – 3 года с инфекционным мононуклеозом (Me (Q₁ – Q₃)).

Table 2. Phenotypic composition of blood neutrophils (in %) in children aged 1 – 3 years with infectious mononucleosis (Me (Q₁ – Q₃)).

Показатели Indicators	Контроль Control	Больные ИМ Patients with IM	p
Лейкоциты, 10 ⁹ /л Leukocytes, 10 ⁹ /L	8,11 (6,12 – 10,25)	14,60 (10,30 – 18,35)	0,003
Нейтрофилы, % Neutrophils, %	53,2 (47,5 – 62,0)	36,0 (18,7 – 42,0)	<0,001
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л Neutrophils, 10 ⁹ /L	4,29 (2,93 – 6,39)	4,12 (2,15 – 6,77)	
CD64 ⁻ CD32 ⁺	95,56 (84,98 – 98,52)	45,63 (37,19 – 57,66)	<0,001
CD64 ⁺ CD32 ⁺	1,59 (0,69 – 2,92)	0,87 (0,30 – 1,97)	
CD64 ⁻ CD32 ⁻	5,89 (3,10 – 9,14)	51,62 (44,13 – 60,83)	<0,001
CD64 ⁺ CD32 ⁻	0,81 (0,02 – 2,12)	2,14 (1,76 – 3,09)	0,049
CD64 ⁻ CD11b ⁺	92,63 (84,97 – 97,45)	91,87 (85,04 – 98,12)	
CD64 ⁺ CD11b ⁺	3,01 (1,79 – 5,45)	7,12 (5,63 – 10,02)	0,010
CD64 ⁻ CD11b ⁻	1,24 (0,65 – 4,42)	0,99 (0,50 – 1,97)	
CD64 ⁺ CD11b ⁻	0,15 (0,006 – 0,20)	0,007 (0,003 – 0,010)	0,039
CD64 ⁻ CD15 ⁺	95,79 (87,18 – 96,23)	58,22 (43,81 – 69,04)	<0,001
CD64 ⁺ CD15 ⁺	2,31 (1,38 – 3,33)	1,86 (1,05 – 3,11)	
CD64 ⁻ CD15 ⁻	2,25 (1,04 – 4,96)	37,63 (29,94 – 48,06)	<0,001
CD64 ⁺ CD15 ⁻	0,08 (0,01 – 0,50)	2,14 (1,27 – 4,00)	<0,001
CD32 ⁻ CD11b ⁺	1,98 (1,10 – 3,56)	49,52 (41,24 – 58,63)	<0,001
CD32 ⁺ CD11b ⁺	92,80 (83,72 – 98,34)	18,76 (10,28 – 27,33)	<0,001
CD32 ⁻ CD11b ⁻	1,41 (0,76 – 2,26)	28,69 (19,87 – 36,52)	<0,001

CD32 ⁺ CD11b ⁻	2,49 (1,07 – 3,93)	2,26 (1,15 – 4,04)	
CD11b ⁻ CD15 ⁺	1,09 (0,28 – 3,42)	48,72 (40,84 – 58,14)	<0,001
CD11b ⁺ CD15 ⁺	95,85 (92,64 – 97,91)	40,25 (34,67 – 49,19)	<0,001
CD11b ⁻ CD15 ⁻	0,12 (0,10 – 0,99)	2,24 (0,84 – 3,71)	0,006
CD11b ⁺ CD15 ⁻	2,36 (0,45 – 3,39)	7,34 (3,77 – 12,08)	0,003

Таблица 3. Фенотипический состав нейтрофилов крови (в %) у детей в возрасте 7 – 11 лет с инфекционным мононуклеозом (Ме (Q₁ – Q₃)).

Table 3. Phenotypic composition of blood neutrophils (in %) in children aged 7 – 11 years with infectious mononucleosis (Me (Q₁ – Q₃)).

Показатели Indicators	Контроль Control	Больные ИМ Patients with IM	p
Лейкоциты, 10 ⁹ /л Leukocytes, 10 ⁹ /L	7,98 (5,42 – 9,83)	12,65 (10,15 – 17,00)	<0,001
Нейтрофилы, % Neutrophils, %	56,0 (48,3 – 67,6)	27,5 (21,5 – 41,0)	<0,001
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л Neutrophils, 10 ⁹ /L	4,31 (2,91 – 6,36)	3,39 (2,60 – 5,33)	
CD64 ⁻ CD32 ⁺	90,65 (82,98 – 94,95)	38,82 (30,16 – 45,08)	<0,001
CD64 ⁺ CD32 ⁺	1,34 (0,52 – 2,65)	1,21 (0,83 – 1,59)	
CD64 ⁻ CD32 ⁻	5,58 (1,89 – 8,62)	60,82 (52,18 – 66,13)	<0,001
CD64 ⁺ CD32 ⁻	0,08 (0,004 – 0,82)	1,17 (0,10 – 2,24)	0,038
CD64 ⁻ CD11b ⁺	95,37 (91,57 – 96,81)	93,39 (91,56 – 95,21)	
CD64 ⁺ CD11b ⁺	1,72 (1,32 – 2,82)	4,15 (1,83 – 6,46)	0,027
CD64 ⁻ CD11b ⁻	1,85 (1,12 – 4,82)	2,44 (1,93 – 2,94)	
CD64 ⁺ CD11b ⁻	0,02 (0,008 – 0,094)	0,015 (0,010 – 0,020)	
CD64 ⁻ CD15 ⁺	95,56 (90,11 – 95,11)	64,22 (57,06 – 78,37)	<0,001
CD64 ⁺ CD15 ⁺	1,80 (0,97 – 4,40)	0,78 (0,40 – 1,53)	0,040
CD64 ⁻ CD15 ⁻	4,03 (2,53 – 5,34)	32,65 (26,96 – 39,08)	<0,001
CD64 ⁺ CD15 ⁻	0,14 (0,05 – 0,17)	0,89 (0,55 – 1,69)	<0,001
CD32 ⁻ CD11b ⁺	1,91 (0,61 – 3,48)	94,39 (87,64 – 97,03)	<0,001
CD32 ⁺ CD11b ⁺	94,22 (84,59 – 97,12)	3,05 (2,10 – 4,00)	<0,001
CD32 ⁻ CD11b ⁻	0,54 (0,12 – 1,29)	2,48 (1,53 – 3,43)	0,007
CD32 ⁺ CD11b ⁻	1,18 (0,67 – 2,63)	0,075 (0,020 – 0,130)	0,002
CD11b ⁻ CD15 ⁺	1,42 (0,88 – 3,55)	54,88 (37,64 – 68,02)	<0,001
CD11b ⁺ CD15 ⁺	94,74 (92,21 – 96,82)	43,46 (35,09 – 50,87)	<0,001
CD11b ⁻ CD15 ⁻	0,45 (0,18 – 0,96)	0,50 (0,21 – 0,97)	
CD11b ⁺ CD15 ⁻	2,05 (1,50 – 3,80)	1,01 (0,54 – 1,62)	0,026

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ**Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку**

Савченко Андрей Анатольевич – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории; ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «НИИ медицинских проблем Севера»; адрес: 660022, Россия, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3Г. Институт медицинских проблем Севера; телефон: 8(905)971-37-15; e-mail: aasavchenko@yandex.ru

Savchenko Andrei Anatyevich – MD, professor, head of a laboratory; 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; address: 660022, Russia, Krasnoyarsk region, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznjaka str., 3G; telephone: 8(905)971-37-15; e-mail: aasavchenko@yandex.ru

Блок 2. Информация об авторах

Мартынова Галина Петровна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой; адрес: 660022, Россия, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1А. ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России.

Martynova Galina Petrovna – MD, professor, head of a department; address: 660022, Russia, Krasnoyarsk region, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznjaka str., 1A. FSBEI HE Prof. V.F. Voino-Yasenetsky KrasSMU MOH Russia. Телефон: +7(913)5348527, E-mail: doc-martynova@yandex.ru

Иккес Любовь Александровна – ассистент кафедры; адрес: 660022, Россия, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1А. ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России; телефон: 8(950)989-88-36; e-mail: likkes@bk.ru

Ikkес Lyubov Alexandrovna – assistant of a department; address: 660022, Russia, Krasnoyarsk region, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznjaka str., 1A. FSBEI HE Prof. V.F. Voino-Yasenetsky KrasSMU MOH Russia. telephone: 8(950)989-88-36; e-mail: likkes@bk.ru

Беленюк Василий Дмитриевич – младший научный сотрудник лаборатории;

адрес: Адрес: 660022, Россия, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3Г. Институт медицинских проблем Севера;
 телефон: 8(950)971-70-24;
 e-mail: dyh.88@mail.ru

Belenjuk Vasilij Dmitrievich – Jr. researcher of a laboratory;
 address: 660022, Russia, Krasnoyarsk region, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznjaka str., 3G. Scientific Research Institute of medical problems of the North.
 telephone: 8(950)971-70-24;
 e-mail: dyh.88@mail.ru

Борисов Александр Геннадьевич – к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории;
 адрес: 660022, Россия, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3Г. Институт медицинских проблем Севера;
 телефон: +7(929)355-29-39;
 e-mail: 2410454@mail.ru

Borisov Alexandr Gennadyevich – PhD, leading researcher of a laboratory;
 address: 660022, Russia, Krasnoyarsk region, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznjaka str., 3G. Scientific Research Institute of medical problems of the North.
 telephone: +7(929)355-29-39;
 e-mail: 2410454@mail.ru

Блок 3. Метаданные статьи

ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПА НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ МОНОНУКЛЕОЗЕ У ДЕТЕЙ

FEATURES OF THE NEUTROPHIL GRANULOCYTE PHENOTYPE IN CHILDREN WITH INFECTIOUS MONONUCLEOSIS

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:
НЕЙТРОФИЛЫ ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ МОНОНУКЛЕОЗЕ

NEUTROPHILS IN INFECTIOUS MONONUCLEOSIS

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, возраст детей, нейтрофилы, фенотип, функциональная активность, экспрессия рецепторов.

Keywords: infectious mononucleosis, age of children, neutrophils, phenotype, functional activity, receptor expression.

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 9, количество таблиц – 3, количество рисунков – 0.

17.10.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi
1	Демина О.И., Чеботарева Т.А., Мазанкова Л.Н., Тетова В.Б., Учаева О.Н. Инфекционный мононуклеоз у детей: клинико-лабораторная характеристика в зависимости от этиологии и фазы инфекционного процесса // Инфекционные болезни.–2020.–Т. 18, № 3.–С. 62-72.	Demina O.I., Chebotareva T.A., Mazankova L.N., Tetova V.B., Uchaeva O.N. Infectious mononucleosis in children: clinical and laboratory characteristics depending on the disease etiology and phase of infection. <i>Infekc. bolezni (Infectious diseases)</i> . –2020.–Vol. 18, no. 3. –pp. 62-72.	doi: 10.20953/1729-9225-2020-3-62-72
2	Дроздова Н.Ф., Фазылов В.Х. Инфекционный мононуклеоз, обусловленный вирусом Эпштейна-Барр: клинико-патогенетические аспекты (обзор литературы) // Вестник современной клинической	Drozdova N.F., Fazyilov V.H. Infectious mononucleosis caused by the Epstein-Barr virus: clinical and pathogenetic aspects (literature review). <i>Vestnik Sovremennoy Klinicheskoy</i>	doi: 10.20969/VSKM.2018.11(3).59-65

	медицины.–2018.–Т. 11, № 3.–С. 59-65.	<i>Meditsinyi. –2018. –Vol. 11, no. 3. –pp. 59-65.</i>	
3	Иккес Л.А., Мартынова Г.П., Савченко А.А. Дисфункция нейтрофилов периферической крови у больных при вирусной Эпштейна-Барр инфекции // Вопросы практической педиатрии.–2019.–Т. 14, № 5.–С. 21-25.	Ikkes L.A., Martynova G.P., Savchenko A.A. Dysfunction of peripheral blood neutrophils in patients with Epstein-Barr virus infection. <i>Vopr. prakt. pediatr. (Clinical Practice in Pediatrics).</i> –2019. –Vol. 14, no. 5. –pp. 21-25.	doi: 10.20953/1817-7646-2019-5-21-25
4	Козлов В.А., Тихонова Е.П., Савченко А.А., Кудрявцев И.В., Андропова Н.В., Анисимова Е.Н., Головкин А.С., Демина Д.В., Здзитовецкий Д.Э., Калинина Ю.С., Каспаров Э.В., Козлов И.Г., Корсунский И.А., Кудлай Д.А., Кузьмина Т.Ю., Миноранская Н.С., Продеус А.П., Старикова Э.А., Черданцев Д.В., Чесноков А.Б., Шестерня П.А., Борисов А.Г. Клиническая иммунология. Практическое пособие для	Kozlov V.A., Tikhonova E.P., Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V., Andronova N.V., Anisimova E.N., Golovkin A.S., Demina D.V., Zdzitovetsky D. E., Kalinina Yu.S., Kasparov E.V., Kozlov I.G., Korsunsky I.A., Kudlai D.A., Kuzmina T.Yu., Minoranskaya N.S., Prodeus A.P. , Starikova E.A., Cherdantsev D.V., Chesnokov A.B., Shesternya P.A., Borisov A.G. Clinical immunology. A practical guide for	https://doi.org/10.17513/np.518

	инфекционистов.–Красноярск: Полицор, 2021.–563 с.	infectious disease specialists. - Krasnoyarsk: Policor, 2021, 560 p.	
5	Кудрявцев И.В., Субботовская А.И. Опыт измерения параметров иммунного статуса с использованием шести-цветного цитофлуориметрического анализа // Медицинская иммунология. 2015. Т. 17, № 1. С.19-26.	Kudryavtsev I.V., Subbotovskaya A.I. Application of six-color flow cytometric analysis for immune profile monitoring. <i>Medical Immunology</i> , 2015, Vol. 17, no. 1, pp. 19-26.	http://dx.doi.org/ 10.15789/1563-0625-2015-1-19-26
6	Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Русинова Т.В., Павленко В.Н., Юцкевич Я.А., Барова Н.К., Тараканов В.А. Ремоделинг фенотипа субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов CD64-CD32+CD16+CD11B+Hr CD64+CD32+CD16+CD11B+Hr в созданной de novo экспериментальной модели вирусно-бактериальной инфекции в системе in vitro // Инфекция и иммунитет.–2021.–Т. 11. –№1.–С. 101-110.	Nesterova I.V., Chudilova G.A., Rusinova T.V., Pavlenko V.N., Yutskevich Y.A., Barova N.K., Tarakanov V.A. Phenotype remodeling in neutrophilic granulocyte subsets CD64-CD32+CD16+CD11B+NG, CD64+CD32+CD16+CD11B+NG in de novo experimental model of viral-bacterial infection in vitro. <i>Russian Journal of Infection and Immunity</i> , 2021, Vol. 11, no. 1, pp. 101-110.	doi: 10.15789/2220-7619-ROT-1517

7	Савченко А.А., Борисов А.Г., Кудрявцев И.В., Гвоздев И.И., Мошев А.В. Взаимосвязь фенотипа и метаболизма нейтрофилов крови у больных раком почки // Медицинская иммунология.–2020.–Т. 22, № 5.–С. 887-896.	Savchenko A.A., Borisov A.G., Kudryavtsev I.V., Gvozdev I.I., Moshev A.V. Immunophenotype and metabolism are linked in peripheral blood neutrophils from patients with kidney cancer. <i>Medical Immunology (Russia)</i> , 2020, Vol. 22, no. 5, pp. 887-896.	https://doi.org/10.15789/1563-0625-IAM-2037
8	Bakarozi M., Mavropoulos A., Bogdanos D.P., Dalekos G.N., Rigopoulou E.I. p38 Mitogen-activated protein kinase impairment of innate immune cells is a characteristic feature of HBeAg-negative chronic hepatitis B. <i>J. Viral. Hepat. 2020. Vol. 27, no. 1, pp. 52-60.</i>	-	doi: 10.1111/jvh.13209
9	Damania B., Kenney S.C., Raab-Traub N. Epstein-Barr virus: Biology and clinical disease. <i>Cell, 2022, Vol. 185, no. 20, pp. 3652-3670.</i>	-	doi: 10.1016/j.cell.2022.08.026

10	Gardiman E., Bianchetto-Aguilera F., Gasperini S., Tiberio L., Scandola M., Lotti V., Gibellini D., Salvi V., Bosisio D., Cassatella M.A., Tamassia N. SARS-CoV-2-Associated ssRNAs Activate Human Neutrophils in a TLR8-Dependent Fashion. <i>Cells</i> , 2022, Vol. 11, no. 23, pp. 3785.	-	doi: 10.3390/cells11233785
11	Gasparoto T.H., Dalboni T.M., Amôr N.G., Abe A.E., Perri G., Lara V.S., Vieira N.A., Gasparoto C.T., Campanelli A.P. Fcγ receptors on aging neutrophils. <i>J. Appl. Oral. Sci.</i> , 2021, Vol. 29, e20200770.	-	doi: 10.1590/1678-7757-2020-0770
12	Goretti Riça I., Joughin B.A., Teke M.E., Emmons T.R., Griffith A.M., Cahill L.A., Banner-Goodspeed V.M., Robson S.C., Hernandez J.M., Segal B.H., Otterbein L.E., Hauser C.J., Lederer J.A., Yaffe M.B. Neutrophil heterogeneity and emergence of a distinct population	-	doi: 10.1097/TA.0000000000003823

	of CD11b/CD18-activated low-density neutrophils after trauma. <i>J. Trauma Acute Care Surg.</i> , 2023, Vol. 94, no. 2, pp. 187-196.		
13	Hayashida E., Ling Z.L., Ashhurst T.M., Viengkhou B., Jung S.R., Songkhunawej P., West P.K., King N.J.C., Hofer M.J. Zika virus encephalitis in immunocompetent mice is dominated by innate immune cells and does not require T or B cells. <i>J. Neuroinflammation</i> , 2019, Vol. 16, no. 1, pp. 177.	-	doi: 10.1186/s12974-019-1566-5
14	Kabanov D.S., Grachev S.V., Prokhorenko I.R. Monoclonal Antibody to CD14, TLR4, or CD11b: Impact of Epitope and Isotype Specificity on ROS Generation by Human Granulocytes and Monocytes. <i>Oxid. Med. Cell. Longev.</i> , 2020, Vol. 2020, 5708692.	-	doi: 10.1155/2020/5708692
15	Kapoor D., Shukla D. Neutrophil Extracellular Traps and Their	-	doi: 10.3390/pathogens12020209

	Possible Implications in Ocular Herpes Infection. <i>Pathogens</i> , 2023, Vol. 12, no. 2, pp. 209.		
16	Nan J., Xing Y.F., Hu B., Tang J.X., Dong H.M., He Y.M., Ruan D.Y., Ye Q.J., Cai J.R., Ma X.K., Chen J., Cai X.R., Lin Z.X., Wu X.Y., Li X. Endoplasmic reticulum stress induced LOX-1+ CD15+ polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells in hepatocellular carcinoma. <i>Immunology</i> , 2018, Vol. 154, no. 1, pp. 144-155.	-	doi: 10.1111/imm.12876
17	Naughton P., Healy M., Enright F., Lucey B. Infectious Mononucleosis: diagnosis and clinical interpretation. <i>Br. J. Biomed. Sci.</i> , 2021, Vol. 78, no. 3, pp. 107-116.	-	doi: 10.1080/09674845.2021.1903683
18	Patnaik R., Azim A., Agarwal V. Neutrophil CD64 a Diagnostic and Prognostic Marker of Sepsis in Adult Critically Ill Patients: A	-	doi: 10.5005/jp-journals-10071-23558

	Brief Review. <i>Indian J. Crit. Care Med.</i> , 2020, Vol. 24, no. 12, pp. 1242-1250.		
19	Sim H., Jeong D., Kim H.I., Pak S., Thapa B., Kwon H.J., Lee K. CD11b Deficiency Exacerbates Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus-Induced Sepsis by Upregulating Inflammatory Responses of Macrophages. <i>Immune Netw.</i> , 2021, Vol. 21, no. 2, e13.	-	doi: 10.4110/in.2021.21.e13
20	Sutherland D.R., Ortiz F., Quest G., Illingworth A., Benko M., Nayyar R., Marinov I. High-sensitivity 5-, 6-, and 7-color PNH WBC assays for both Canto II and Navios platforms. <i>Cytometry B Clin. Cytom.</i> , 2018, Vol. 94, no. 4, pp. 637-651.	-	doi: 10.1002/cyto.b.21626
21	Szlasa W., Wilk K., Knecht-Gurwin K., Gurwin A., Froń A., Sauer N., Krajewski W., Saczko J., Szydełko T., Kulbacka J.,	-	doi: 10.3390/cancers14092203.

	Małkiewicz B. Prognostic and Therapeutic Role of CD15 and CD15s in Cancer. <i>Cancers (Basel)</i> , 2022, Vol. 14, no. 9, pp. 2203.		
--	---	--	--