

## ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПА НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ МОНОНУКЛЕОЗЕ У ДЕТЕЙ

Савченко А.А.<sup>1</sup>, Мартынова Г.П.<sup>2</sup>, Иккес Л.А.<sup>2</sup>, Беленюк В.Д.<sup>1</sup>,  
Борисов А.Г.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора  
В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ, г. Красноярск, Россия

**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), вызванном попаданием вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ), в настоящее время практически не исследованы.

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

Обследовано 84 ребенка в возрасте от 3 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.

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<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>-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<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>), но при изменении содержания минорных фракций клеток. Количество CD64<sup>+</sup>CD15<sup>+</sup>-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

### Адрес для переписки:

Савченко Андрей Анатольевич  
Научно-исследовательский институт  
медицинских проблем Севера  
660022, Россия, г. Красноярск,  
ул. Партизана Железняка, 3г.  
Тел.: 8 (391) 212-52-63.  
E-mail: aasavchenko@yandex.ru

### Address for correspondence:

Andrei A. Savchenko  
Research Institute of Medical Problems of the North  
3g Partizan Zheleznyak St  
Krasnoyarsk  
660022 Russian Federation  
Phone: +7 (391) 212-52-63.  
E-mail: aasavchenko@yandex.ru

### Образец цитирования:

А.А. Савченко, Г.П. Мартынова, Л.А. Иккес,  
В.Д. Беленюк, А.Г. Борисов «Особенности фенотипа  
нейтрофильных гранулоцитов при инфекционном  
мононуклеозе у детей» // Российский иммунологический  
журнал, 2024. Т. 27, № 1. С. 59-70.  
doi: 10.46235/1028-7221-16077-FOT

© Савченко А.А. и соавт., 2024  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### For citation:

A.A. Savchenko, G.P. Martynova, L.A. Ikkes, V.D. Belenyuk,  
A.G. Borisov “Features of the neutrophil granulocyte phenotype  
in children with infectious mononucleosis”, Russian Journal  
of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2024,  
Vol. 27, no. 1, pp. 59-70.  
doi: 10.46235/1028-7221-16077-FOT

© Savchenko A.A. et al., 2024  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16077-FOT

фракции нейтрофилов выявляются клетки с фенотипом CD32<sup>-</sup>CD11b<sup>+</sup>, тогда как у здоровых детей – CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>. 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<sup>-</sup>CD15<sup>+</sup> и CD11b<sup>+</sup>CD15<sup>+</sup>, у здоровых детей – только CD11b<sup>+</sup>CD15<sup>+</sup> нейтрофилы.

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*

## FEATURES OF THE NEUTROPHIL GRANULOCYTE PHENOTYPE IN CHILDREN WITH INFECTIOUS MONONUCLEOSIS

Savchenko A.A.<sup>a</sup>, Martynova G.P.<sup>b</sup>, Ikkes L.A.<sup>b</sup>, Belenyuk V.D.<sup>a</sup>,  
Borisov A.G.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

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

**Abstract.** The course of infectious diseases caused by viruses, and their common outcome is determined by the activity of the inflammatory reaction which occurs both at the local and systemic levels. However, the features of neutrophil functions during inflammatory reaction are virtually unknown in the patients with infectious mononucleosis (IM), caused by Epstein–Barr virus (EBV). Hence, the aim of our study was to evaluate some characteristics of phenotypic spectrum of blood neutrophils in children with IM. Patients and methods. We examined 84 children aged 3 to 11 years with EBV infection with moderate or severe clinical course of the disease. All patients exhibited a positive test for EBV DNA in blood lymphocytes and appropriate serological markers of acute EBV infection. The control group consisted of 40 conditionally healthy children at the similar age range. The study of neutrophil phenotype was carried out by flow cytometry using direct immunofluorescence of whole peripheral blood samples.

A study of the neutrophil phenotype with a combination of two functional antigens (CD64 and CD32) has revealed that in children with IM, regardless of age, the main fraction of blood neutrophils are double-negative cells, whereas in healthy children it consists of CD64<sup>-</sup>CD32<sup>+</sup> 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 was similar to the healthy controls (CD64<sup>-</sup>CD11b<sup>+</sup>), but with a change in the content of minor cell fractions. The number of CD64<sup>-</sup>CD15<sup>+</sup> neutrophils (main fraction of cells in healthy children) proved to be significantly reduced in the IM patients of both age groups. However, we have revealed 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 for these markers was also increased in IM children of both age groups. The cells with CD11b<sup>-</sup>CD15<sup>+</sup> and CD11b<sup>+</sup>CD15<sup>+</sup> phenotypes comprised the main fractions in IM, as studied by a paired combination of CD11b and CD15 antigens; in healthy children – only CD11b<sup>+</sup>CD15<sup>+</sup> neutrophils are detected.

The phenotypic changes of neutrophils during IM suggest a decreased migratory ability of cells with high activity of proinflammatory functions. The established ontogenetic features of the neutrophil phenotype are significantly changed in the children with IM, probably, due to specific immunopathogenesis of the viral infection. The detected changes in phenotypic composition of neutrophils associated with IM may be caused both by the features of protective reaction of innate immune cells and pathogenic effects of the virus itself upon blood neutrophils.

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

## Введение

Инфекционный мононуклеоз (ИМ) — часто встречающаяся клиническая форма инфекции, преимущественно вызванная 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 гранулоцитов значительно зависит от экспрессии соответствующих рецепторов на поверхности клетки. Причем изменения в уровнях экспрессии активационных рецепторов на нейтрофилах при развитии иммуновоспалительных процессов будут характеризовать роль клеток при данной патологии и уровень нарушения их функциональной активности [4, 7].

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

## Материалы и методы

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

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

Забор крови у обследуемых детей производили утром натощак с 8 до 9 часов. Цельную периферическую кровь забирали из локтевой вены в 4

**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
<b>CD64</b>	22	Mouse IgG1	FITC	Beckman Coulter
<b>CD32</b>	FUN-2	Mouse IgG2b	PE	BioLegend
<b>CD11b</b>	LM2	Mouse IgG1	PerCP/Cyanine5.5	BioLegend
<b>CD16</b>	3G8	Mouse IgG1	PC7	Beckman Coulter
<b>CD15</b>	HI98	Mouse IgM	Alexa Fluor® 700	BioLegend
<b>CD45</b>	HI30	Mouse IgG1	APC/Cyanine7	BioLegend

мл вакутейнер с  $K_2$ ЭДТА. Исследование развернутого анализа крови и фенотипического состава нейтрофилов осуществляли в течение 2 часов после забора крови. Исследование содержания лейкоцитов и общей фракции нейтрофилов в крови осуществляли на гематологическом анализаторе DxH 500 (Beckman Coulter, США) центра коллективного пользования ФИЦ КНЦ СО РАН. Иммунофенотипирование нейтрофильных гранулоцитов проводили методом проточной цитометрии с использованием прямой иммунофлуоресценции цельной периферической крови с помощью моноклональных антител, меченных FITC (fluorescein isothiocyanate); PE (phycoerythrin), PerCP/Cyanine 5.5 (peridinin-chlorophyll protein-cyanin 5.5), PC7 (phycoerythrin-cyanin 7), APC (allophycocyanin), AF700 (Alexa Fluor 700) и APC/Cyanine7 (allophycocyanin-cyanine7) (табл. 1). Пробоподготовку осуществляли по стандартной методике [20]. Лизис эритроцитов был выполнен по безотмывочной технологии с использованием реагента VersLyse (Beckman Coulter, США). Распределение антител по каналам флуоресценции проводили в соответствии с принципами формирования панелей для многоцветных цитофлуориметрических исследований [5]. Анализ окрашенных клеток проводили на проточном цитофлуориметре Navios (Beckman Coulter, США) Красноярского регионального центра коллективного пользования ФИЦ КНЦ СО РАН. Обработку полученных цитофлуориметрических результатов осуществляли с помощью программ Navios Software v. 1.2 и Kaluza v. 2.1.1 (Beckman Coulter, США).

Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 1-го и 3-го квартилей ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ ).

Достоверность различий между показателями независимых выборок (сравнение с показателями контрольной группы) оценивали по непараметрическому U-критерию Манна–Уитни (Mann–Whitney U test). Статистический анализ осуществляли в пакете программ Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США, 2007).

## Результаты

Исследование содержания нейтрофилов в крови при ИМ позволило установить, что у больных детей в возрасте 3–6 лет снижается процентное количество общей фракции нейтрофильных гранулоцитов на фоне повышения абсолютного уровня лейкоцитов (табл. 2). При исследовании количества нейтрофильных гранулоцитов, экспрессирующих CD32 и CD64, установлено, что у детей в возрасте 3–6 лет с ИМ снижено относительное содержание CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup> нейтрофилов, но повышено количество CD64<sup>+</sup>CD32<sup>-</sup> и CD64<sup>+</sup>CD32<sup>-</sup> клеток. У детей с ИМ данной возрастной группы обнаружены изменения в содержании нейтрофильных гранулоцитов в крови, экспрессирующих рецепторы CD64 и CD11b, относительно контрольных значений: повышение количества CD64<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> клеток, понижение уровня CD64<sup>+</sup>CD11b<sup>-</sup> клеток. Проведение цитометрического анализа нейтрофилов, экспрессирующих пару рецепторов CD64 и CD15, позволило установить, что в первой возрастной группе больных ИМ снижается количество CD64<sup>+</sup>CD15<sup>+</sup> нейтрофилов, но значительно увеличивается содержание клеток отрицательных по CD15: CD64<sup>+</sup>CD15<sup>-</sup> и CD64<sup>+</sup>CD15<sup>-</sup> клеток. При исследовании клеток с экспрессией рецепторов CD32 и CD11b обнаружено, что при ИМ у детей в возрасте 3–6 лет значительно повышается содержание CD32<sup>-</sup>

**ТАБЛИЦА 2. ФЕНОТИПИЧЕСКИЙ СОСТАВ НЕЙТРОФИЛОВ КРОВИ (В %) У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ 1-3 ЛЕТ С ИНФЕКЦИОННЫМ МОНОНУКЛЕОЗОМ, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)**

TABLE 2. PHENOTYPIC COMPOSITION OF BLOOD NEUTROPHILS (IN %) IN CHILDREN AGED 1-3 YEARS WITH INFECTIOUS MONONUCLEOSIS, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)

Показатели Indicators	Контроль Control	Больные ИМ Patients with IM	р
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л Leukocytes, 10 <sup>9</sup> /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 <sup>9</sup> /л Neutrophils, 10 <sup>9</sup> /L	4,29 (2,93-6,39)	4,12 (2,15-6,77)	
CD64 <sup>+</sup> CD3 <sup>2+</sup>	95,56 (84,98-98,52)	45,63 (37,19-57,66)	< 0,001
CD64 <sup>+</sup> CD32 <sup>+</sup>	1,59 (0,69-2,92)	0,87 (0,30-1,97)	
CD64 <sup>+</sup> CD32 <sup>-</sup>	5,89 (3,10-9,14)	51,62 (44,13-60,83)	< 0,001
CD64 <sup>+</sup> CD32 <sup>-</sup>	0,81 (0,02-2,12)	2,14 (1,76-3,09)	0,049
CD64 <sup>+</sup> CD11b <sup>+</sup>	92,63 (84,97-97,45)	91,87 (85,04-98,12)	
CD64 <sup>+</sup> CD11b <sup>+</sup>	3,01 (1,79-5,45)	7,12 (5,63-10,02)	0,010
CD64 <sup>+</sup> CD11b <sup>-</sup>	1,24 (0,65-4,42)	0,99 (0,50-1,97)	
CD64 <sup>+</sup> CD11b <sup>-</sup>	0,15 (0,006-0,200)	0,007 (0,003-0,010)	0,039
CD64 <sup>+</sup> CD15 <sup>+</sup>	95,79 (87,18-96,23)	58,22 (43,81-69,04)	< 0,001
CD64 <sup>+</sup> CD15 <sup>+</sup>	2,31 (1,38-3,33)	1,86 (1,05-3,11)	
CD64 <sup>+</sup> CD15 <sup>-</sup>	2,25 (1,04-4,96)	37,63 (29,94-48,06)	< 0,001
CD64 <sup>+</sup> CD15 <sup>-</sup>	0,08 (0,01-0,50)	2,14 (1,27-4,00)	< 0,001
CD32 <sup>+</sup> CD11b <sup>+</sup>	1,98 (1,10-3,56)	49,52 (41,24-58,63)	< 0,001
CD32 <sup>+</sup> CD11b <sup>+</sup>	92,80 (83,72-98,34)	18,76 (10,28-27,33)	< 0,001
CD32 <sup>+</sup> CD11b <sup>-</sup>	1,41 (0,76-2,26)	28,69 (19,87-36,52)	< 0,001
CD32 <sup>+</sup> CD11b <sup>-</sup>	2,49 (1,07-3,93)	2,26 (1,15-4,04)	
CD11b <sup>+</sup> CD15 <sup>+</sup>	1,09 (0,28-3,42)	48,72 (40,84-58,14)	< 0,001
CD11b <sup>+</sup> CD15 <sup>+</sup>	95,85 (92,64-97,91)	40,25 (34,67-49,19)	< 0,001
CD11b <sup>+</sup> CD15 <sup>-</sup>	0,12 (0,10-0,99)	2,24 (0,84-3,71)	0,006
CD11b <sup>+</sup> CD15 <sup>-</sup>	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, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)**

TABLE 3. PHENOTYPIC COMPOSITION OF BLOOD NEUTROPHILS (IN %) IN CHILDREN AGED 7-11 YEARS WITH INFECTIOUS MONONUCLEOSIS, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)

Показатели Indicators	Контроль Control	Больные ИМ Patients with IM	Р
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л Leukocytes, 10 <sup>9</sup> /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 <sup>9</sup> /л Neutrophils, 10 <sup>9</sup> /L	4,31 (2,91-6,36)	3,39 (2,60-5,33)	
CD64 <sup>+</sup> CD32 <sup>+</sup>	90,65 (82,98-94,95)	38,82 (30,16-45,08)	< 0,001
CD64 <sup>+</sup> CD32 <sup>-</sup>	1,34 (0,52-2,65)	1,21 (0,83-1,59)	
CD64 <sup>-</sup> CD32 <sup>-</sup>	5,58 (1,89-8,62)	60,82 (52,18-66,13)	< 0,001
CD64 <sup>+</sup> CD32 <sup>-</sup>	0,08 (0,004-0,820)	1,17 (0,10-2,24)	0,038
CD64 <sup>-</sup> CD11b <sup>+</sup>	95,37 (91,57-96,81)	93,39 (91,56-95,21)	
CD64 <sup>+</sup> CD11b <sup>+</sup>	1,72 (1,32-2,82)	4,15 (1,83-6,46)	0,027
CD64 <sup>-</sup> CD11b <sup>-</sup>	1,85 (1,12-4,82)	2,44 (1,93-2,94)	
CD64 <sup>+</sup> CD11b <sup>-</sup>	0,02 (0,008-0,094)	0,015 (0,010-0,020)	
CD64 <sup>-</sup> CD15 <sup>+</sup>	95,56 (90,11-95,11)	64,22 (57,06-78,37)	< 0,001
CD64 <sup>+</sup> CD15 <sup>+</sup>	1,80 (0,97-4,40)	0,78 (0,40-1,53)	0,040
CD64 <sup>-</sup> CD15 <sup>-</sup>	4,03 (2,53-5,34)	32,65 (26,96-39,08)	< 0,001
CD64 <sup>+</sup> CD15 <sup>-</sup>	0,14 (0,05-0,17)	0,89 (0,55-1,69)	< 0,001
CD32 <sup>-</sup> CD11b <sup>+</sup>	1,91 (0,61-3,48)	94,39 (87,64-97,03)	< 0,001
CD32 <sup>+</sup> CD11b <sup>+</sup>	94,22 (84,59-97,12)	3,05 (2,10-4,00)	< 0,001
CD32 <sup>-</sup> CD11b <sup>-</sup>	0,54 (0,12-1,29)	2,48 (1,53-3,43)	0,007
CD32 <sup>+</sup> CD11b <sup>-</sup>	1,18 (0,67-2,63)	0,075 (0,020-0,130)	0,002
CD11b <sup>-</sup> CD15 <sup>+</sup>	1,42 (0,88-3,55)	54,88 (37,64-68,02)	< 0,001
CD11b <sup>+</sup> CD15 <sup>+</sup>	94,74 (92,21-96,82)	43,46 (35,09-50,87)	< 0,001
CD11b <sup>-</sup> CD15 <sup>-</sup>	0,45 (0,18-0,96)	0,50 (0,21-0,97)	
CD11b <sup>+</sup> CD15 <sup>-</sup>	2,05 (1,50-3,80)	1,01 (0,54-1,62)	0,026

CD11b<sup>+</sup> и CD32<sup>-</sup>CD11b<sup>-</sup> нейтрофилов, а также понижается уровень CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> клеток. Кроме того, у детей в возрасте 3-6 лет с ИМ относительно контрольных значений в крови возрастает содержание CD11b<sup>-</sup>CD15<sup>+</sup>, CD11b<sup>-</sup>CD15<sup>-</sup> и CD11b<sup>+</sup>CD15<sup>-</sup> нейтрофилов, но снижается количество CD11b<sup>+</sup>CD15<sup>+</sup> нейтрофилов.

У детей в возрасте 7-11 лет с ИМ также (как и у больных в возрасте 3-6 лет) понижено процентное содержание нейтрофилов на фоне повышенного относительно контрольных значений абсолютного уровня лейкоцитов (табл. 3). При исследовании особенностей фенотипа нейтрофилов у детей в возрасте 7-11 лет установлено, что при ИМ значительно снижено процентное количество CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup> нейтрофилов, но при повышении содержания CD64<sup>+</sup>CD32<sup>-</sup> и CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup> клеток. Кроме того, у больных детей данной возрастной группы в периферической крови повышено количество CD64<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> нейтрофилов относительно контрольных значений. Выявленные изменения относительно контрольных показателей обнаружены у детей с ИМ в содержании нейтрофилов, экспрессирующих и/или не экспрессирующих CD64 и CD15: снижение уровней CD64<sup>+</sup>CD15<sup>+</sup> и CD64<sup>+</sup>CD15<sup>-</sup> клеток, но при увеличении количества CD64<sup>+</sup>CD15<sup>-</sup> и CD64<sup>+</sup>CD15<sup>+</sup> клеток. Также выявленные изменения обнаружены у детей с ИМ старшей возрастной группы в перераспределении нейтрофилов с экспрессией CD32 и CD11b: увеличение относительно контрольных значений количества CD32<sup>-</sup>CD11b<sup>+</sup>- и CD32<sup>-</sup>CD11b<sup>-</sup> клеток, понижение содержания CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> и CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>-</sup> клеток. При исследовании клеток с экспрессией CD11b и CD15 обнаружено, что у детей в возрасте 7-11 лет с ИМ относительно контрольных показателей повышено количество CD11b<sup>-</sup>CD15<sup>+</sup> нейтрофилов, но снижено содержание CD11b<sup>+</sup>CD15<sup>+</sup> и CD11b<sup>+</sup>CD15<sup>-</sup> клеток.

При исследовании особенностей фенотипа нейтрофилов в зависимости от возраста детей установлено, что у здоровых детей в возрасте 7-11 лет в периферической крови снижено количество CD64<sup>+</sup>CD32<sup>-</sup> ( $p = 0,008$ ), CD64<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> ( $p = 0,047$ ), CD64<sup>+</sup>CD11b<sup>-</sup> ( $p = 0,003$ ) и CD32<sup>-</sup>CD11b<sup>-</sup> нейтрофилов ( $p = 0,038$ ) (см. табл. 2 и 3). У детей с ИМ в возрасте 7-11 лет по сравнению с показателями, выявленными у больных детей 1-3 лет, повышено количество CD64<sup>+</sup>CD11b<sup>-</sup> нейтрофилов ( $p = 0,048$ ), но понижено содержание CD64<sup>+</sup>CD15<sup>-</sup> ( $p = 0,042$ ), CD11b<sup>-</sup>CD15<sup>-</sup> ( $p = 0,016$ ) и CD11b<sup>+</sup>CD15<sup>-</sup> клеток ( $p < 0,001$ ). Кроме того, при ИМ у детей двух возрастных групп выявлено выраженное перераспределение нейтрофилов, экспрессирующих и/или не экспрессирующих CD32 и CD11b. У детей старшей возрастной

группы в крови увеличен уровень CD32<sup>-</sup>CD11b<sup>+</sup>-нейтрофилов ( $p < 0,001$ ), но понижено содержание CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> ( $p < 0,001$ ), CD32<sup>-</sup>CD11b<sup>-</sup> ( $p < 0,001$ ) и CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>-</sup> клеток ( $p < 0,001$ ).

## Обсуждение

Нейтрофильные гранулоциты являются одними из наиболее высокорепродуктивных клеток врожденного иммунитета. При этом функциональная и регуляторная активность нейтрофилов характеризуется комплексом экспрессированных на них рецепторов, кооперация которых может модулировать реактивность клеток при иммунопатологических процессах [4, 6]. Мы провели исследование содержания нейтрофилов с парной комбинацией экспрессии маркеров, характеризующих функциональные, регуляторные и адгезионные свойства клеток, у детей с ИМ в возрасте 3-6 и 7-11 лет. Как уже было установлено ранее, реализация широкого спектра функциональной активности, включающая эффекторные и регуляторные, у нейтрофилов определяется экспрессией рецепторов CD64 и CD32 [6]. Рецептор CD64 (FcγRI) определяется как одноцепочечный гликопротеин типа I, относится к суперсемейству иммуноглобулинов, является высокоаффинным рецептором IgG [18]. Доказано, что данный маркер принимает участие в механизмах антителозависимой клеточной цитотоксичности и практически не экспрессируется на нейтрофилах, находящихся в состоянии относительного покоя [6]. Маркер CD32 (FcγRIIa) характеризуется как трансмембранный гликопротеин, является низкоаффинным рецептором IgG, запускает тирозинкиназный каскад, что приводит к активации NADPH-оксидазы, опосредует секреторную активность, цитотоксические процессы и иммуномодулирующие механизмы нейтрофилов [6, 11]. При обследовании детей с ИМ было установлено, что на фоне лейкоцитоза происходит перераспределение соотношения нейтрофильных гранулоцитов, экспрессирующих и не экспрессирующих CD64 и CD32. Независимо от возрастной группы обследуемых преобладающими при ИМ являются дубль-отрицательные нейтрофилы (CD64<sup>-</sup>CD32<sup>-</sup>), в то время как у здоровых детей – CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup> клетки. Фракция CD64<sup>+</sup>CD32<sup>-</sup> нейтрофилов у здоровых детей является минорной. В связи с тем, что данные клетки не экспрессируют оба функциональных маркера, их можно определить, как клетки с минимальной функциональной активностью. В то же время, количество CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup> нейтрофилов у детей с ИМ в возрасте 3-6 и 7-11 лет уменьшается относительно контрольных значений в 2,1 и 2,3 раза, соответственно. Как отмечено в исследовании Нестеровой И.В. с соавт. (2021), фракция нейтрофилов от-

рицательная по CD64 и положительная по CD32 является «бдительным стражем», которая при антигенном воздействии меняет репертуар своих рецепторов для активизации функционального потенциала [6]. При этом минорными фракциями нейтрофилов у детей с ИМ являются клетки с фенотипами CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup> и CD64<sup>+</sup>CD32<sup>-</sup>. Следовательно, на фоне данной вирусной инфекции в крови у детей снижается количество нейтрофилов, положительных по маркерам CD64 и CD32, что свидетельствует о снижении функциональной активности клеток. При сравнении содержания нейтрофилов в крови у детей с парной комбинацией рецепторов CD64 и CD32 обнаружено снижение уровня CD64<sup>+</sup>CD32<sup>-</sup> клеток у здоровых детей, тогда как онтогенетических особенностей при ИМ не выявлено.

Следующей комбинацией было исследовано количество нейтрофилов, экспрессирующих и/или не экспрессирующих рецепторы CD64 и CD11b. Маркер CD11b является трансмембранным гликопротеином типа I и определяется как субъединица  $\alpha$ M интегрина, объединяется с антигеном CD18 (субъединица интегрин  $\beta$ 2) для создания интегрин Mac-1 (CD11b/CD18,  $\alpha$ M $\beta$ 2, CR3, iC3bR, Mo-1) [14]. Установлено, что в лейкоцитах крови Mac-1 экспрессируется в неактивной форме, но под влиянием хемокинов быстро активируется, обеспечивая адгезию к эндотелиальным клеткам [6, 12]. Кроме того, Mac-1 также является рецептором для 3-го компонента системы комплемента (iC3b) и способствует фагоцитозу опсонизированных бактерий [19]. Обнаружено, что преобладающей фракцией нейтрофилов по комбинации рецепторов CD64 и CD11b у детей явились CD64<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> клетки, причем это проявляется как у здоровых детей двух возрастных групп, так и больных ИМ. Также, независимо от возраста и вирусной инфекции, минорными фракциями являются CD64<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>, CD64<sup>-</sup>CD11b<sup>-</sup> и CD64<sup>+</sup>CD11b<sup>-</sup> нейтрофилы. Исходя из функциональной значимости рецепторов CD64 и CD11b можно заключить, что наиболее функционально активными клетками являются дубль-положительные нейтрофилы (CD64<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>), которые определяются как клетки с высоким уровнем функциональной активности (в связи с экспрессией CD64) и способные к быстрой миграции в ткань (CD11b<sup>+</sup>) [6]. При этом количество нейтрофилов с данным фенотипом повышается при ИМ независимо от возраста больных детей: в 2,3 раза у детей в 1-й возрастной группе и в 2,4 раза во второй возрастной группе. Кроме того, у детей с ИМ в возрасте 3–6 лет снижается уровень CD64<sup>+</sup>CD11b<sup>-</sup> нейтрофилов. Следовательно, на вирусной инфекции отсутствует значимое перераспределение фракций нейтрофилов у детей с

экспрессией и/или отсутствием экспрессии маркеров CD64 и CD11b. Повышение количества функционально активных и способных проявлять высокий уровень миграционной активности нейтрофилов при ИМ определяется развитием защитной реакции организма на вирусную инфекцию. Также обнаружены онтогенетические особенности в распределении CD64<sup>+</sup>/CD11b<sup>+</sup> нейтрофилов у детей. Так, у здоровых детей с возрастом снижается количество CD64<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> и CD64<sup>+</sup>CD11b<sup>-</sup> клеток, тогда как при ИМ повышается уровень CD64<sup>-</sup>CD11b<sup>-</sup> нейтрофилов. Следовательно, у больных детей наблюдается нарушение нормального онтогенетического перераспределения нейтрофилов с парной комбинацией антигенов CD64 и CD11b, что, безусловно, связано с особенностью иммунопатогенеза ИМ.

Антиген CD15 (3-фукозил-N-ацетиллактозамин, Lewis X) представляет собой углеводную молекулу адгезии, которая синтезируется фукозилтрансферазами FUT4 и FUT9, принимает активное участие в процессах миграции клеток [21]. Также в исследовании Nan J. и соавт. (2017) показано, что рецептор CD15 экспрессируется на миелоидных супрессорных клетках (MDSC, myeloid-derived suppressor cells) и является сигнальной молекулой, инициирующей провоспалительные функции [16]. Мажорной фракцией нейтрофилов в крови у детей являются клетки с фенотипом CD64<sup>+</sup>CD15<sup>+</sup>, независимо от возрастной группы и наличия инфекционного заболевания. Однако у больных детей количество CD64<sup>+</sup>CD15<sup>+</sup> нейтрофилов значительно снижается (в 1,6 и 1,5 раза у детей в возрасте 3–6 и 7–11 лет соответственно), но увеличивается содержание CD64<sup>-</sup>CD15<sup>-</sup> клеток (в 16,7 и 8,1 раза для младшей и старшей возрастных групп соответственно), тем самым определяя дубль-отрицательные клетки по CD64 и CD15 как вторые по количеству в крови при ИМ. Соответственно, независимо от возраста в крови у здоровых детей к минорным фракциям нейтрофилов относятся клетки с фенотипами CD64<sup>+</sup>CD15<sup>+</sup>, CD64<sup>-</sup>CD15<sup>-</sup> и CD64<sup>+</sup>CD15<sup>-</sup>, при ИМ – CD64<sup>+</sup>CD15<sup>+</sup> и CD64<sup>+</sup>CD15<sup>-</sup>. При этом у детей с ИМ в крови независимо от возраста повышается уровень CD64<sup>+</sup>CD15<sup>-</sup> нейтрофилов, и только у больных в возрасте 7–11 лет относительно контрольных значений снижается количество CD64<sup>+</sup>CD15<sup>+</sup> клеток. Следовательно, перераспределение количества нейтрофилов при ИМ реализуется в направлении минимальной функциональной активности, включая стимуляцию провоспалительных процессов. Причем у детей старшей возрастной группы снижение провоспалительной активности нейтрофилов более выражено, чем у детей младшего возрастного диапазона. Возрастные особенности в перерас-

пределении рецепторов CD64 и CD15 обнаружены только при ИМ – снижение количества CD64<sup>+</sup>CD15<sup>-</sup> нейтрофилов.

При анализе распределения парной комбинации антигенов CD32 и CD11b обнаружено, что если у здоровых детей независимо от возраста основной фракцией нейтрофилов являются клетки с фенотипом CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>, то у детей с ИМ также независимо от возраста в крови преобладают клетки с фенотипом CD32<sup>-</sup>CD11b<sup>+</sup>. При этом количество CD32<sup>-</sup>CD11b<sup>+</sup> нейтрофилов при ИМ повышается у детей в возрасте 3-6 лет в 25 раз и у детей в возрасте 7-11 лет в 49,4 раза. Содержание CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> нейтрофилов у больных детей младшей возрастной группы снижается почти в 5 раз, а у больных старшей возрастной группы – в 30,9 раза. Минорными фракциями нейтрофилов по комбинации рецепторов CD32 и CD11b у здоровых детей, независимо от возраста, являются клетки с фенотипами CD32<sup>-</sup>CD11b<sup>-</sup>, CD32<sup>-</sup>CD11b<sup>+</sup> и CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>-</sup>. В то же время у детей с ИМ в возрасте 3-6 лет к минорной фракции можно отнести только клетки с фенотипом CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>-</sup>, тогда как минорными фракциями у детей с ИМ в возрасте 7-11 лет являются CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>, CD32<sup>-</sup>CD11b<sup>-</sup> и CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>-</sup> нейтрофилы. В связи с тем, что основное перераспределение нейтрофилов при ИМ произошло в направлении увеличения содержания клеток с фенотипом CD32<sup>-</sup>CD11b<sup>+</sup>, можно заключить, что при ИМ повышается уровень клеток способных к миграции, но с низкой функциональной активностью. При этом по данной комбинации антигенов выявляются значительные возрастные изменения, особенно при ИМ. Так, если у здоровых детей старшей возрастной группы по сравнению с показателями, выявленными у детей младшей возрастной группы, уменьшается только количество CD32<sup>-</sup>CD11b<sup>-</sup> нейтрофилов, то у больных детей выявляется полное перераспределение содержания клеток по данным маркерам: повышение количества CD32<sup>-</sup>CD11b<sup>+</sup> нейтрофилов и снижение уровней CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>, CD32<sup>-</sup>CD11b<sup>-</sup> и CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>-</sup> нейтрофилов. Соответственно, подобное перераспределение количества нейтрофилов с указанными фенотипами преимущественно определяется иммунопатогенезом вирусной инфекции.

Также на фоне данной вирусной инфекции выявляется перераспределение количества нейтрофилов у детей по комбинации антигенов CD11b и CD15. По данным маркерам основной фракцией нейтрофилов у здоровых детей в обеих возрастных группах являются клетки с фенотипом CD11b<sup>+</sup>CD15<sup>+</sup>, минорными – клетки с фенотипами CD11b<sup>-</sup>CD15<sup>+</sup>, CD11b<sup>-</sup>CD15<sup>-</sup> и CD11b<sup>+</sup>CD15<sup>-</sup>. По сравнению с контрольными

значениями содержание CD11b<sup>+</sup>CD15<sup>+</sup> нейтрофилов уменьшается у детей с ИМ в возрасте 3-6 лет почти в 2,4 раза, а у больных в возрасте 7-11 лет – почти в 2,2 раза. При этом уровень CD11b<sup>-</sup>CD15<sup>+</sup> нейтрофилов у больных младшего возраста увеличивается в 44,7 раза, тогда как у детей с ИМ старшей возрастной группы – в 38,6 раза. Соответственно, у детей с ИМ основными фракциями нейтрофилов являются клетки с фенотипами CD11b<sup>-</sup>CD15<sup>+</sup> и CD11b<sup>+</sup>CD15<sup>+</sup>, а минорными – CD11b<sup>-</sup>CD15<sup>-</sup> и CD11b<sup>+</sup>CD15<sup>-</sup> клетки. Подобное перераспределение характеризует снижение миграционной активности нейтрофилов, осуществляющих провоспалительные функции. При этом у детей младшего возраста увеличивается содержание дубль-отрицательных по данным антигенам клеток, т. е. нейтрофилов с низким уровнем функциональной и миграционной активности. Подобного у детей старшей возрастной группы не обнаружено, но выявляется понижение количества CD11b<sup>+</sup>CD15<sup>-</sup> нейтрофилов – клеток, способных к миграции, но со сниженной провоспалительной активностью. Зависимые от возраста изменения выявляются только при ИМ: у детей старшей возрастной группы снижается количество CD11b<sup>-</sup>CD15<sup>-</sup> и CD11b<sup>+</sup>CD15<sup>-</sup> нейтрофилов.

## Заключение

Таким образом, у детей с ИМ на фоне лейкоцитоза значительно меняется фенотип нейтрофилов крови. Соответственно, изменение фенотипа, безусловно, определяет нарушения функциональной и миграционной активности клеток. Так, 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<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup> 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<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>), но при изменении содержания минорных фракций клеток. Количество CD64<sup>+</sup>CD15<sup>+</sup> нейтрофилов (основная фракция клеток у здоровых детей) у больных обеих возрастных группах значительно снижается, но при этом наблюдается выраженное увеличение уровня дубль-отрицательных клеток по антигенам CD64 и CD15, что характеризуется снижением провоспалительных функций нейтрофилов в острую стадию данной вирусной инфекции. По экспрессии рецепторов CD32 и CD11b у детей с ИМ независимо от возраста в качестве основной фракции нейтрофилов выявляются клетки с

фенотипом CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>, тогда как у здоровых детей – CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>. 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<sup>+</sup>CD15<sup>+</sup> и CD11b<sup>+</sup>CD15<sup>-</sup>, у здоровых детей – только CD11b<sup>+</sup>CD15<sup>+</sup> нейтрофилы. Подобное перераспределение характеризует снижение миграционной способности нейтрофилов с высокой активностью провоспалительных функций. При сравнении распре-

деления нейтрофилов по парным комбинациям антигенов у детей разных возрастных групп обнаружены онтогенетические особенности (у здоровых детей), 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 и должны быть учтены при разработке новой иммунотерапевтической стратегии лечения ИМ.

## Список литературы / References

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. *Infektsionnye bolezni = Infectious Diseases*, 2020, Vol. 18, no. 3, pp. 62-72. (In Russ.)]
2. Дроздова Н.Ф., Фазылов В.Х. Инфекционный мононуклеоз, обусловленный вирусом Эпштейна–Барр: клинико-патогенетические аспекты (обзор литературы) // *Вестник современной клинической медицины*, 2018. Т. 11, № 3. С. 59-65. [Drozdova N.F., Fazyilov V.H. Infectious mononucleosis caused by the Epstein–Barr virus: clinical and pathogenetic aspects (literature review). *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny = Bulletin of Modern Clinical Medicine*, 2018, Vol. 11, no. 3, pp. 59-65. (In Russ.)]
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. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*, 2019, Vol. 14, no. 5, pp. 21-25. (In Russ.)]
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 инфекционистов. Красноярск: Поликор, 2021. 563 с. [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 infectious disease specialists]. Krasnoyarsk: Policor, 2021. 563 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. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2015, Vol. 17, no. 1, pp. 19-26. (In Russ.)] doi: 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<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>NG CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>NG 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 Ya.A., Barova N.K., Tarakanov V.A. Phenotype remodeling in neutrophilic granulocyte subsets CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>NG, CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> NG in *de novo* experimental model of viral-bacterial infection *in vitro*. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2021, Vol. 11, no. 1, pp. 101-110. (In Russ.)] 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. *Meditsinskaya*

*immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2020, Vol. 22, no. 5, pp. 887-896. (In Russ.) doi: 10.15789/1563-0625-IAM-2037.

8. Bakarozzi 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. *J. Viral Hepat.*, 2020, Vol. 27, no. 1, pp. 52-60.

9. Damania B., Kenney S.C., Raab-Traub N. Epstein-Barr virus: Biology and clinical disease. *Cell*, 2022, Vol. 185, no. 20, pp. 3652-3670.

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. *Cells*, 2022, Vol. 11, no. 23, 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. *J. Appl. Oral. Sci.*, 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 of CD11b/CD18-activated low-density neutrophils after trauma. *J. Trauma Acute Care Surg.*, 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. *J. Neuroinflammation*, 2019, Vol. 16, no. 1, 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. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2020, Vol. 2020, 5708692. doi: 10.1155/2020/5708692.

15. Kapoor D., Shukla D. Neutrophil extracellular traps and their possible implications in ocular herpes infection. *Pathogens*, 2023, Vol. 12, no. 2, 209. doi: 10.3390/pathogens12020209.

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<sup>+</sup> CD15<sup>+</sup> polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells in hepatocellular carcinoma. *Immunology*, 2018, Vol. 154, no. 1, pp. 144-155.

17. Naughton P., Healy M., Enright F., Lucey B. Infectious Mononucleosis: diagnosis and clinical interpretation. *Br. J. Biomed. Sci.*, 2021, Vol. 78, no. 3, pp. 107-116.

18. Patnaik R., Azim A., Agarwal V. Neutrophil CD64 a diagnostic and prognostic marker of sepsis in adult critically ill patients: a brief review. *Indian J. Crit. Care Med.*, 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. *Immune Netw.*, 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. *Cytometry B Clin. Cytom.*, 2018, Vol. 94, no. 4, pp. 637-651.

21. Szlasa W., Wilk K., Knecht-Gurwin K., Gurwin A., Froń A., Sauer N., Krajewski W., Saczko J., Szydełko T., Kulbacka J., Małkiewicz B. Prognostic and therapeutic role of CD15 and CD15s in cancer. *Cancers (Basel)*, 2022, Vol. 14, no. 9, 2203. doi: 10.3390/cancers14092203.

#### Авторы:

**Савченко А.А.** — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», г. Красноярск, Россия

**Мартынова Г.П.** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ, г. Красноярск, Россия

**Иккес Л.А.** — ассистент кафедры детских инфекционных процессов с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ, г. Красноярск, Россия

#### Authors:

**Savchenko A.A.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Laboratory of Cellular Molecular Physiology and Pathology, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

**Martynova G.P.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Childhood Infectious Diseases, V. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

**Ikkes L.A.**, Assistant Professor, Department of Childhood Infectious Diseases with a PE-course, V. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

**Беленюк В.Д.** — младший научный сотрудник лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», г. Красноярск, Россия

**Борисов А.Г.** — к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», г. Красноярск, Россия

**Belenyuk V.D.**, Junior Research Associate, Laboratory of Cellular Molecular Physiology and Pathology, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

**Borisov A.G.**, PhD (Medicine), Leading Research Associate, Laboratory of Cellular Molecular Physiology and Pathology, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

---

Поступила 17.10.2023  
Принята к печати 03.12.2023

Received 17.10.2023  
Accepted 03.12.2023