

# ФАГОЦИТАРНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ КРОВИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ С ПОСТВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ПНЕВМОФИБРОЗОМ

Евсеева Г.П., Книжникова Е.В., Абдулина Н.О., Пичугина С.В., Чайка М.С.

Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства – Хабаровский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», г. Хабаровск, Россия

**Резюме.** Одной из причин развития хронических форм заболеваний легких и пневмофиброза как патологического исхода этого воспаления может быть недостаточность иммунного ответа, ключевая позиция в котором принадлежит нейтрофильным гранулоцитам. Учитывая важность и возобновившийся интерес к нейтрофилам как к инструментам дерегуляции иммунитета, приводящей к прогрессированию фиброзного процесса у детей с ХНЗЛ, это является актуальной проблемой.

Цель исследования – изучение фагоцитарной активности нейтрофилов крови как важного компонента врожденного иммунитета у пациентов с ХНЗЛ.

Обследовано 70 детей с ХНЗЛ с очаговым или сегментарным поствоспалительным пневмофиброзом. Из них 27 детей с прогрессированием ППФ (основная группа) и 43 ребенка с ППФ без прогрессирования процесса (группа сравнения). Контролем послужили показатели 23 здоровых ребенка, сопоставимые по полу и возрасту. Исследования проводили в период клинической ремиссии. Определяли фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН), фагоцитарное число (ФЧ), спонтанный и стимулированный НСТ-тест. Рассчитывался индекс стимуляции НСТ-теста (НСТст-НСТсп). Определение мембранного потенциала митохондрий проводили на цитометре BD FACS Calibur (США) (BD Pharmigen, США).

ФЧ у детей с ХНЗЛ с прогрессированием ПФ было достоверно снижено как по сравнению с пациентами группы сравнения, так и с контрольной группой. ФАН у детей с ХНЗЛ в обеих группах хотя и была в пределах нормативных величин, тем не менее была ниже, чем в группе контроля. Активность спонтанного НСТ-теста у детей основной группы была в 1,7 раза выше, чем у детей в группе сравнения, и в 3 раза выше, чем у детей из группы контроля. Однако индекс стимуляции в основной группе был достоверно ниже, чем в группе контроля. Выявлено увеличение доли клеток с пониженным мембранным потенциалом митохондрий гранулоцитов у детей основной группы по сравнению с группой

## Адрес для переписки:

Евсеева Галина Петровна  
Научно-исследовательский институт охраны  
материнства и детства  
680022, Россия, г. Хабаровск,  
ул. Воронежская, 49, корп. 1.  
Тел.: 8 (914) 771-13-01.  
E-mail: evseewa@yandex.ru

## Address for correspondence:

Galina P. Evseeva  
Research Institute of Maternity and Childhood Protection  
49 Voronezhskaya St, Bldg 1  
Khabarovsk  
680022 Russian Federation  
Phone: 8 (914) 771-13-01.  
E-mail: evseewa@yandex.ru

## Образец цитирования:

Г.П. Евсеева, Е.В. Книжникова, Н.О. Абдулина, С.В. Пичугина, М.С. Чайка «Фагоцитарная активность нейтрофильных гранулоцитов крови у детей с хроническим неспецифическими заболеваниями легких с поствоспалительным пневмофиброзом» // Российский иммунологический журнал, 2024. Т. 27, № 4. С. 1001-1008.  
doi: 10.46235/1028-7221-16811-PAO

doi: 10.46235/1028-7221-16811-PAO

© Евсеева Г.П. и соавт., 2024

Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

## For citation:

G.P. Evseeva, E.V. Knizhnikova, N.O. Abdulina, S.V. Pichugina, M.S. Chaika “Phagocytic activity of neutrophil blood granulocytes in children with chronic non-specific lung diseases with post-inflammatory pneumofibrosis”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2024, Vol. 27, no. 4, pp. 1001-1008.  
doi: 10.46235/1028-7221-16811-PAO

© Evseeva G.P. et al., 2024

The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16811-PAO

контроля. У детей с ХНЗЛ с прогрессированием процессов фиброобразования развиваются типичные для воспалительной реакции изменения функционально-метаболической активности нейтрофилов периферической крови, характеризующиеся повышением кислородзависимой и снижением фагоцитарной активности клеток.

*Ключевые слова:* хроническая бронхолегочная патология, дети, нейтрофил, фагоцитоз, митохондрии, пневмофиброз

## PHAGOCYtic ACTIVITY OF NEUTROPHIL BLOOD GRANULOCYTES IN CHILDREN WITH CHRONIC NON-SPECIFIC LUNG DISEASES WITH POST-INFLAMMATORY PNEUMOFIBROSIS

Evseeva G.P., Knizhnikova E.V., Abdulina N.O., Pichugina S.V., Chaika M.S.

*Research Institute of Maternity and Childhood Protection, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Khabarovsk, Russian Federation*

**Abstract.** One of the reasons for the development of chronic forms of lung diseases and pneumofibrosis as a pathological outcome of this inflammation may be an insufficient immune response. The key position belongs to neutrophilic granulocytes. Given the importance and renewed interest in neutrophils as tools for regulating immunity, leading to the progression of the fibrous process in children with CKD is an urgent problem. The purpose of the study was to study the phagocytic activity of blood neutrophils as an important component of innate immunity in patients with CNLD. Seventy children with CNLD with focal or segmental post-inflammatory pulmonary fibrosis were examined. Of these, 27 were children with progression of PPF (main group) and 43 children with PPF without progression (comparison group). The controls were the indicators of 23 healthy children, comparable by gender and age. The studies were carried out during clinical remission. The phagocytic activity of neutrophils (PHAN), phagocytic number (PN), spontaneous and stimulated NBT test were determined. The stimulation index of the NBT test (NBTst-NBTsp) was calculated. The mitochondrial membrane potential was determined using a BD FACS Calibur cytometer (USA) (BD Pharmigen, USA).

PN in children with chronic heart disease with progressive PF was significantly reduced in comparison with patients in the comparison group and with the control group. The PHAN in children with CKD in both groups was within the standard values, however, it was lower than in the control group. The activity of the spontaneous HBT test in children of the main group was 1.7 times higher than in children in the comparison group and 3 times higher than in children from the control group. However, the stimulation index in the main group was significantly lower than in the control group. An increase in cells with a reduced membrane potential of granulocyte mitochondria was revealed in children of the main group compared with the control group. Children with CKD with the progression of fibrosis processes develop changes in the functional and metabolic activity of peripheral blood neutrophils typical for an inflammatory reaction, characterized by an increase in oxygen-dependent and a decrease in phagocytic cell activity.

*Keywords:* chronic bronchopulmonary pathology, children, neutrophil, phagocytosis, mitochondria, pulmonary fibrosis

### Введение

Хронические неспецифические заболевания легких (ХНЗЛ) у детей остаются актуальной проблемой педиатрии и пульмонологии [4]. ХНЗЛ характеризуются рецидивирующими инфекциями, приводящими к длительно текущему воспалительному процессу в легких, который может

приводить к разрастанию соединительной ткани в легких и приводить к прогрессированию необратимого фиброзного процесса [7]. Известно, что в процессе фиброгенеза принимают участие несколько типов клеток и сигнальных механизмов, которые при активации увеличивают секрецию медиаторов воспаления [10].

Одной из причин развития хронических форм заболеваний легких и пневмофиброза как патологического исхода этого воспаления может быть недостаточность иммунного ответа, ключевая позиция в котором принадлежит нейтрофильным гранулоцитам (НГ). Активация НГ необходима для обеспечения первой линии защиты против бактериальных, вирусных и грибковых патогенов посредством реализации своей фагоцитарной функции, однако в последние годы представления о роли нейтрофилов в реализации врожденного и адаптивного иммунитета значительно расширены [2]. При воспалительном процессе в легких к пораженной области привлекаются нейтрофилы, которые проявляют фагоцитарную активность, которая является многостадийным процессом, включающим в себя хемотаксис, захват объекта с последующим образованием фаголизосомы и протеолитическую деградацию поглощенного объекта. Нарушения на различных этапах фагоцитарных реакций приводят к развитию многочисленных патологических состояний. Поэтому от адекватной реализации физиологических функций НГ зависит постоянство иммунного гомеостаза [14].

За острым нейтрофильным воспалением следует фаза разрешения, важная для тканевого гомеостаза. Если эти механизмы не работают, нейтрофилы вызывают хроническое воспаление, характеризующееся высвобождением окислителей и протеаз и приводящее к повреждению тканей, но в последнее время их также рассматривают как важных участников восстановления тканей [11]. Хотя роль нейтрофилов в остром воспалении довольно хорошо установлена, их роль в хронических заболеваниях, повреждении тканей и репарации только начала изучаться [13].

Нейтрофилы живут недолго и в обычных условиях после выполнения своих функций в очаге воспаления погибают. Естественная гибель происходит благодаря процессу программированной гибели клеток – апоптозу, что позволяет предотвратить выход цитотоксического содержимого нейтрофилов в окружающие ткани и своевременно устранять погибшие клетки тканевыми макрофагами [8]. Поэтому данные, касающиеся апоптотической активности нейтрофилов и их функциональной активности, можно рассматривать как один из механизмов, позволяющих контролировать воспалительные реакции. Нарушения механизмов, регулирующих апоптоз иммунных клеток, могут являться центральным патогенетическим фактором в инициации и (или) персистенции воспаления [6].

Одним из путей нарушения механизмов апоптоза НГ является нарушение изменения активности и функций митохондрий, проницаемости

мембраны митохондрий, что ведет к митохондриальной дисфункции, поэтому считают, что снижению мембранного потенциала митохондрий (МПП) является одним из основных показателей инициации митохондриального пути запуска апоптоза [5]. Во время воспаления продолжительность жизни нейтрофила увеличивается, гибель его откладывается для борьбы с инфекцией и воспалением, и эти активированные НГ, продуцирующие активные формы кислорода протеазы выходят из сосудистого русла в ткани, может привести к стойкому повреждению тканей [12].

Учитывая важность и возобновившийся интерес к нейтрофилам как к инструментам регуляции иммунитета, связанным с заболеванием легких при ХНЗЛ, это является своевременной проблемой, которую следует решать [15]. Однако данных о вкладе активности фагоцитоза в патогенез воспалительных реакций у детей с ХНЗЛ с поствоспалительным пневмофиброзом известно мало. В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение фагоцитарной активности нейтрофилов крови как важного компонента врожденного иммунитета у пациентов с ХНЗЛ.

## Материалы и методы

В работу включены наблюдения 70 детей с ХНЗЛ (из них 52,7% – дети с врожденными пороками развития легких (ВПРЛ), 32,7% – с хроническим бронхитом (ХБ) и 14,5% – с бронхолегочной дисплазией (БЛД)) с очаговым или сегментарным поствоспалительным пневмофиброзом (ППФ), находящихся под наблюдением в Хабаровском филиале ДНЦ ФПД – НИИ ОМиД. Из них 27 детей с прогрессированием ППФ (основная группа) и 43 ребенка с ППФ без прогрессирования процесса (группа сравнения). Средний возраст детей составил  $6,9 \pm 0,5$  года. Контролем послужили показатели 23 практически здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту. Исследования проведены с учетом требований Хельсинкской декларации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» с поправками 2013 года и нормативными документами «Правила надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом № 200 от 01.04.2016 МЗ РФ. Дизайн исследования одобрен решением Этического комитета Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ ОМиД, получено информированное согласие родителей и/или законных представителей каждого ребенка на включение в изучаемую группу. В динамике наблюдения пациентам выполнялось клинико-лабораторное обследование согласно рекомендо-

ваным стандартам оказания помощи пациентам с бронхолегочной патологией. Пневмофиброз диагностировался с использованием мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с программой виртуальной бронхоскопии и внутривенным болюсным контрастированием (по показаниям) на томографе Toshiba Aquilion 64 с техпараметрами: 100 кВ и 120 мАс, коллимацией 64 0,5 мм, временем оборота трубки 0,35 сек., с обработкой на рабочей станции Vitrea с программным обеспечением для ВБ. Критерием внесения случая в основную группу были: 1. Уменьшение объема форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) по данным спирометрии на 5-10% по сравнению с данными предшествующего обследования, что сопровождалось нарастанием клинических проявлений основного заболевания и/или усугублением изменений, зафиксированных на мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) легких. 2. Понижение показателя ФЖЕЛ менее чем на 5% относительно предыдущей оценки, в сочетании с прогрессирующим увеличением зон поражения легочной ткани, обнаруженным при МСКТ, и усилением симптоматики. 3. Наличие значительных фибротических изменений в структуре легочной паренхимы, выявленных с помощью МСКТ, при этом ФЖЕЛ менее 70% от нормы, что отражало исходно высокий уровень поражения легких [1].

Исследования проводили в период клинической ремиссии. Функционально-метаболическую активность нейтрофилов оценивали по общепринятой методике, определяя фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН) как процент фагоцитов, способных к активному захвату частиц латекса и фагоцитарное число (ФЧ), отражающее количество частиц, поглощенных одним фагоцитом. Метаболический потенциал и способность клетки к завершению фагоцитозу оценивали в спонтанном и стимулированном НСТ-тесте. Рассчитывался фагоцитарный резерв стимуляции НСТ-теста (НСТст-НСТсп). Определение мембранного потенциала митохондрий проводили на цитометре BD FACS Calibur (США) (BD Pharmigen, США).

Статистическая обработка материала проведена с применением пакета статистических программ Statistica 10.0. Описание выборки проводили 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 оценивали по критерию Манна-Уитни. Исследование взаимосвязи проводили с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Для исследования связей между признаками, выделенными при

классификации объектов, был проведен факторный анализ методом главных компонент. Критическая величина уровня значимости принята равной 0,05.

## Результаты и обсуждение

Показатели фагоцитарной активности и фагоцитарного числа нейтрофилов, теста восстановления в нейтрофилах нитросинего тетразолия (НСТ-теста) в спонтанном и стимулированном частицами латекса вариантах, с расчетом индекса стимуляции представлены в таблице 1.

Фагоцитарное число (ФЧ) (среднее количество микробов, поглощенных одним нейтрофилом крови, в норме составляющее 5–10 поглощенных микробных частиц) у детей с ХНЗЛ с прогрессированием ПФ было достоверно снижено как по сравнению с пациентами группы ХНЗЛ без прогрессирования ПФ ( $p < 0,05$ ), так и с контрольной группой ( $p < 0,001$ ). Фагоцитарная активность нейтрофилов (ФАН) у детей с ХНЗЛ в обеих группах хотя и была в пределах нормативных величин, тем не менее была ниже, чем в группе контроля ( $p < 0,05$ ).

Отмечено существенное повышение активности спонтанного НСТ-теста у детей основной группы, которое было в 1,7 раза выше, чем у детей в группе сравнения ( $p < 0,05$ ) и в 3 раза выше, чем у детей из группы контроля ( $p < 0,001$ ). Стимулированный НСТ-тест был также выше у больных с ХНЗЛ, более выраженный у пациентов с нарастанием процессов ППФ по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ ). Однако индекс стимуляции, характеризующий кратность возрастания НСТ-теста при антигенном раздражении в основной группе, был ниже (-3 (-7 – +3) против 8 (4,2-9,6),  $p < 0,001$ ) в контрольной группе, что свидетельствует о снижении метаболического потенциала фагоцитов при ХНЗЛ и несовпадение сроков клинической и метаболической ремиссии.

Результаты факторного анализа показателей функционально-метаболическую активность нейтрофилов у детей с ХНЗЛ выделил главные факторы, которые служат внутренней характеристикой процессов фагоцитоза у обследованных детей: индекс стимуляции НСТ-теста (весовой коэффициент 0,85) и уровень фагоцитарной активности крови (весовой коэффициент 0,72).

Определено увеличение доли клеток с пониженным мембранным потенциалом митохондрий гранулоцитов у детей основной группы по сравнению с группой контроля ( $31,5\% \pm 6,9$  и  $2,2\% \pm 0,4$  соответственно,  $p < 0,001$ ), т. е. при воспалительном процессе в легких значительно увеличивается число НГ, отражающих процессы инициации митохондриального пути запуска

**ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ КРОВИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)**

TABLE 1. INDICATORS OF FUNCTIONAL ACTIVITY OF NEUTROPHIL GRANULOCYTES IN THE BLOOD IN CHILDREN WITH CHRONIC NONSPECIFIC LUNG DISEASES, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)

Показатель Indicator	Основная группа Main group n = 27	Группа сравнения Comparison group n = 43	Контрольная группа Control group n = 23
НСТ сп., усл. ед. NBT reduction test, conventional units	54 (46-63) <sup>Δ, **</sup>	31 (27,3-42,0)**	18 (16-23)
НСТ ст., усл. ед. NBT stimulated test, conventional units	57 (42-71) <sup>Δ, **</sup>	36 (20,7-59,0)**	22 (19-32)
ФЧ сп, ед. Phagocytic number reduction test, units	3,3 (3,09-3,80) <sup>Δ, **</sup>	5,6 (3,92-6,40)**	9 (7,5-14,0)
ФЧ ст, ед. Phagocytic number stimulated test, units	4,7 (4,6-5,4) <sup>Δ, **</sup>	4,7 (4,6-5,4)**	13 (14,2-16,0)
ФАН сп., % Phagocytic activity of neutrophils reduction. %	45 (35,7-50,0)*	45,6 (16,3-63,0)*	51,2 (46-67)
ФАН ст., % Phagocytic activity of neutrophils stimulated, %	47 (38-50)*	37,1 (19-50)*	53,6 (44-70)

Примечание. \* –  $p < 0,05$  по отношению к группе «контроль»; \*\* –  $p < 0,001$  по отношению к группе «контроль».  
<sup>Δ</sup> –  $p < 0,05$  по отношению к основной группе; <sup>ΔΔ</sup> –  $p < 0,001$  по отношению к основной группе.

Note. \*,  $p < 0.05$  in relation to the control group; \*\*,  $p < 0.001$  in relation to the control group. <sup>Δ</sup>,  $p < 0,05$  in relation to the main group; <sup>ΔΔ</sup>,  $p < 0,001$  in relation to the main group.

апоптоза. Корреляционный анализ выявил статистически значимую отрицательную взаимосвязь между долей гранулоцитов со сниженным МПМ и фагоцитарным резервом индексом стимуляции НСТ-теста ( $r_s = -0,31$ ,  $p < 0,05$ ) и положительную с ФЧ сп ( $r_s = 0,35$ ,  $p < 0,05$ ) и ФЧст ( $r_s = 0,34$ ,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, у детей с ХНЗЛ с прогрессирующим процессом фиброобразования развиваются типичные для воспалительной реакции изменения функционально-метаболической активности нейтрофилов периферической крови, характеризующиеся повышением кислородзависимой и снижением фагоцитарной активности клеток.

Нейтрофилы, как жизненно важные регуляторы, связывающие врожденную и адаптивную иммунные системы, являются обоюдоострым оружием в иммунном ответе легких, включающем такие механизмы, как фагоцитоз, дегрануляция, образование внеклеточных ловушек нейтрофильных клеток, секреция экзосом, высвобождение цитокинов и хемокинов и аутофа-

гия. Хотя нейтрофилы служат сильными защитниками от внеклеточных патогенов, нейтрофилы и их компоненты могут запускать различные каскады, ведущие к воспалению и фиброгенезу, одним из таких механизмов может быть нарушение оксидативного метаболизма фагоцитов цельной крови. Ранее, на примере детей с ВПРЛ, нами выявлено снижение функционального резерва гранулоцитов на фоне гиперпродукции этими клетками супероксид-анион- и гидроксил-радикалов [3]. Когда фагоцитоз неэффективен, нейтрофилы, в ответ на раздражители, высвобождают лизосомальные ферменты и протеазу. При этом повторяющееся воспаление и повреждение тканей может способствовать ремоделированию и фиброгенезу легочной ткани.

## Заключение

Сохранение функции нейтрофилов необходимо для полного устранения воспалительного процесса в легких. Более высокий уровень на-

пряженности фагоцитарной активности у детей при ХНЗЛ, по-видимому, объясняется тем, что в этой ситуации иммунная система продолжает бороться с патогенами, что поддерживает воспалительный процесс на некотором компенсированном уровне. По-видимому, появление синдрома напряженности характеризует активацию не только иммунной, но и других систем организма, определяющих гомеостаз. Условия, в которых ре-

ализуется воспаление при ХНЗЛ, может сопровождаться сниженной микроциркуляцией в легких, что приводит к развитию гипоксии и появлению условий персистенции и активизации анаэробной флоры, снижению возможностей местного иммунитета и репаративных процессов. Коррекция этих нарушений является основной целью мероприятий по профилактике и лечению детей с ХНЗЛ.

## Список литературы / References

1. Ананьева Л.П., Авдеев С.Н., Тюрин И.Е., Лиля А.М., Загребнева А.И., Маслянский А.Л., Терпигорев С.А., Степаныч И.В., Лашина Е.Л., Васильева О.С., Лукина О.С., Першина Е.С., Клименко А.А., Шостак Н.А., Насонов Е.Л. Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим фенотипом // *Научно-практическая ревматология*, 2020. Т. 58, № 6. С. 631-636. [Ananieva L.P., Avdeev S.N., Tyurin I.E., Lila A.M., Zagrebneva A.I., Maslyanskiy A.L., Terpigorev S.A., Stepanyan I.V., Lashina E.L., Vasilieva O.S., Lukina O.S., Pershina E.S., Klimenko A.A., Shostak N.A., Nasonov E.L. Chronic fibrosing interstitial lung disease with progressive phenotype. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*, 2020, Vol. 58, no. 6, pp. 631-636. (In Russ.)]
2. Долгушин И.И., Мезенцева Е.А., Савочкина А.Ю., Кузнецова Е.К. Нейтрофил как «многофункциональное устройство» иммунной системы // *Инфекция и иммунитет*, 2019. Т. 9, № 1. С. 9-38. [Dolgushin I.I., Mezentseva E.A., Savochkina A.Yu., Kuznetsova E.K. Neutrophil as a multifunctional relay in immune system. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2019, Vol. 9, no. 1, pp. 9-38. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2019-1-9-38.
3. Евсеева Г.П., Лебедево О.А., Супрун С.В., Яковлев Е.И., Кудерова Н.И., Книжникова Е.В., Телепнева Р.С., Пивкина Т.В. Оценка мембранного потенциала митохондрий гранулоцитов у детей с хроническими воспалительными заболеваниями легких // *Якутский медицинский журнал*, 2020. Т. 72, № 4. С. 10-13. [Evseeva G.P., Lebed'ko O.A., Suprun S.V., Yakovlev E.I., Kuderova N.I., Knizhnikova E.V., Telepneva R.S., Pivkina T.V. Estimation of the mitochondria membrane potential of granulocytes in children with chronic inflammatory diseases of the lungs. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal = Yakut Medical Journal*, 2020, Vol. 72, no. 4, pp. 10-13. (In Russ.)]
4. Козлов В.К., Лебедево О.А., Пичугина С.В., Сиротина-Карпова М.С., Евсеева Г.П., Гандуров С.Г. Актуальные вопросы хронических неспецифических заболеваний легких у детей // *Вопросы практической педиатрии*, 2019. Т. 14, № 3. С. 22-31. [Kozlov V.K., Lebedko O.A., Pichugina S.V., Sirotina-Karpova M.S., Evseeva G.P., Gandurov S.G. Relevant problems of chronic obstructive pulmonary diseases in children. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*, 2019, Vol. 14, no. 3, pp. 22-31. (In Russ.)]
5. Кудрявцев И.В., Головкин А.С., Зурочка А.В., Хайдуков С.В. Современные методы и подходы к изучению апоптоза в экспериментальной биологии // *Медицинская иммунология*, 2012, Т. 14, № 6. С. 461-482. [Kudriavtsev I.V., Golovkin A.S., Zurochka A.V., Khaidukov S.V. Modern technologies and approaches to the study of apoptosis in experimental Biology. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2012, Vol. 14, no. 6, pp. 461-482. (In Russ.)]
6. Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Ковалева С.В., Евглевский А.А., Нгуен Т.З.Л. Новый взгляд на нейтрофильные гранулоциты: переосмысление старых догм. Часть 1 // *Инфекция и иммунитет*, 2017. Т. 7, № 3. С. 219-230. [Nesterova I.V., Kolesnikova N.V., Chudilova G.A., Lomtatidze L.V., Kovaleva S.V., Evglevsky A.A., Nguyen T.D.L. The new look at neutrophilic granulocytes: rethinking old dogmas. Part 1. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2017, Vol. 7, no. 3, pp. 219-230. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2017-3-219-230.
7. Хоринко А.В., Амарантов Д.Г., Косарева П.В. Роль нарушения клеточно-матриксных взаимодействий в патогенезе прогрессирования фиброза легких // *Журнал анатомии и гистопатологии*, 2016. Т. 5, № 3. С. 84-89. [Khorinko A.V., Amarantov D.G., Kosareva P.V. The role of the disorders of cell matrix interactions in the pathogenesis of pulmonary fibrosis progression. *Zhurnal anatomii i gistopatologii = Journal of Anatomy and Histopathology*, 2016, Vol. 5, no. 31, pp. 84-89. (In Russ.)]
8. Шен С.-Ф., Гуан В.-С., Ду Дж.-Ф., Пузырева Л.В. Нарушение апоптоза нейтрофилов при сепсисе // *Инфекция и иммунитет*, 2018. Т. 8, № 2. С. 119-126. Shen X.-F., Guan W.-X., Du J.-F., Puzyreva L.V. Disturbance

of an apoptosis of neutrophils at a sepsis. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2018, Vol. 8, no. 2, pp. 119-126. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2018-2-119-126.

9. Bakalović G., Bokonjić D., Mihajlović D., Čolić M., Mališ V., Drakul M., Tomić S., Jojić I., Rakočević S., Popović D., Kozić L., Vasiljević M., Bekić M., Mašić S., Ljuboja O. Dysfunctions of neutrophils in the peripheral blood of children with cystic fibrosis. *Biomedicines*, 2023, Vol. 11, no. 6, 1725. doi: 10.3390/biomedicines11061725.

10. Barkas G.I., Daniil Z., Kotsiou O.S. The role of small airway disease in pulmonary fibrotic diseases. *J. Pers. Med.*, 2023, Vol. 13, no. 11, 1600. doi: 10.3390/jpm13111600.

11. Castanheira F.V.S., Kubes P. Neutrophils and NETs in modulating acute and chronic inflammation. *Blood*, 2019, Vol. 133, no. 20, pp. 2178-2185.

12. Ding L., Yang J., Zhang Ch., Zhang X., Gao P. Neutrophils modulate fibrogenesis in chronic pulmonary diseases. *Front. Med.*, 2021, Vol. 8, 616200. doi: 10.3389/fmed.2021.616200.

13. Kruger Ph., Saffarzadeh M., Weber A.N.R., Rieber N., Radsak M., von Bernuth H., Benarafa Ch., Roos D., Skokowa J., Hartl D. Neutrophils: between host defence, immune modulation, and tissue injury. *PLoS Pathog.*, 2015, Vol. 11, no. 3, e1004651. doi: 10.1371/journal.ppat.1004651.

14. Mantovani A., Cassatella M.C., Costantini C., Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2011, Vol. 11, pp. 519-531.

15. Marteyn B.S., Burgel P.R., Meijer L., Witko-Sarsat V. Harnessing neutrophil survival mechanisms during chronic infection by *Pseudomonas aeruginosa*: novel therapeutic targets to dampen inflammation in cystic fibrosis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2017, Vol. 7, 243. doi: 10.3389/fcimb.2017.00243.

---

**Авторы:**

**Евсеева Г.П.** — д.м.н., заместитель директора по научной работе, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка, Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства — Хабаровский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», г. Хабаровск, Россия

**Книжников Е.В.** — очный аспирант, Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства — Хабаровский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», г. Хабаровск, Россия

**Authors:**

**Evseeva G.P.**, PhD, MD (Medicine), Deputy Director on Scientific Work, Chief Research Associate, Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Research Institute of Maternity and Childhood Protection, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Khabarovsk, Russian Federation

**Knizhnikova E.V.**, Postgraduate Student, Research Institute of Maternity and Childhood Protection, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Khabarovsk, Russian Federation

**Абдулина Н.О.** — очный аспирант, Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства — Хабаровский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», г. Хабаровск, Россия

**Пичугина С.В.** — к.м.н., старший научный сотрудник группы клинической иммунологии и эндокринологии, врач-пульмонолог, Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства — Хабаровский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», г. Хабаровск, Россия

**Чайка М.С.** — научный сотрудник группы клинической иммунологии и эндокринологии, врач-педиатр, Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства — Хабаровский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», г. Хабаровск, Россия

**Abdulina N.O.**, Postgraduate Student, Research Institute of Maternity and Childhood Protection, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Khabarovsk, Russian Federation

**Pichugina S.V.**, PhD (Medicine), Senior Research Associate, Group of Clinical Immunology and Endocrinology, Pulmonologist, Research Institute of Maternity and Childhood Protection, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Khabarovsk, Russian Federation

**Chaika M.S.**, Research Associate, Group of Clinical Immunology and Endocrinology, Research Institute of Maternity and Childhood Protection, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Khabarovsk, Russian Federation

---

Поступила 31.03.2024

Отправлена на доработку 01.04.2024

Принята к печати 04.04.2024

---

Received 31.03.2024

Revision received 01.04.2024

Accepted 04.04.2024