

**ИЗМЕНЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ CD184 И CD195 НА РАЗЛИЧНЫХ
СУБПОПУЛЯЦИЯХ МОНОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ
ПАНКРЕАТИТОМ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ С
ЦИТОФЛАВИНОМ**

Анисимова Е. Н. ¹,

Савченко А. А. ¹,

Здзитовецкий Д. Э. ²,

Борисов Р. Н. ²,

Адилов М. М. ²,

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», г. Красноярск, Российская Федерация.

² ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск, Российская Федерация.

**CHANGES IN THE EXPRESSION OF CD184 AND CD195 ON VARIOUS
SUBPOPULATIONS OF MONOCYTES IN PATIENTS WITH ACUTE
PANCREATITIS DURING COMPLEX TREATMENT WITH
CYTOFLAVIN**

Anisimova E. N. ^a,
Savchenko A. A. ^a,
Zdzitovetskiy D. E. ^b,
Borisov R. N. ^b,
Adilov M. M. ^b,
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. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russia.

Резюме

Разработка новых методов лечения острого панкреатита (ОП) должна осуществляться с учетом воздействий на ключевые процессы иммунопатогенеза заболевания. Моноциты являются клетками, через которые при ОП реализуются механизмы врожденного иммунитета (прежде всего, провоспалительные) и индукция реакций адаптивного иммунитета (как провоспалительные, так и противовоспалительные). Цитофлавин начинает применяться при лечении ОП, доказано его иммунокорректирующее действие, но отсутствуют данные о его влиянии на функциональную активность моноцитов.

Целью исследования явилось изучение особенностей влияния цитофлавина при комплексном лечении ОП на экспрессию CD184 и CD195 на различных субпопуляциях моноцитов.

Материалы и методы. Обследовано 35 больных (средний возраст $48,7 \pm 5,8$ года) средней и тяжелой степени тяжести ОП по шкале первичной экспресс-оценки. Все больные с помощью простой рандомизации были разделены на две группы: получившие комплексную терапию без цитофлавина (18 пациентов) и с цитофлавином (17 пациентов). Забор крови у больных ОП осуществлялся дважды: до начала терапии и через 14 суток лечения. В качестве контроля обследовано 32 здоровых людей аналогичного возраста. Субпопуляционный состав моноцитов, в том числе, экспрессирующих CD184 (CXCR4) и CD195 (CCR5), исследовали методом проточной цитометрии с использованием прямой иммунофлуоресценции цельной периферической крови.

Результаты. До начала лечения у больных ОП обнаружено увеличение количества CD14⁺CD16⁺-моноцитов, уровень которых нормализуется после лечения с цитофлавином. У больных ОП до начала лечения повышается количество CD14⁺⁺CD16⁻CD184⁺- и CD14⁺CD16⁺CD184⁺-моноцитов, а также уровень экспрессии рецептора на данных субпопуляциях. Содержание моноцитов с данными фенотипами не меняется после стандартного лечения, Russian Journal of Immunology (Russia)

но значительно возрастает при лечении с цитофлавином (при снижении уровня экспрессии). У больных ОП до начала лечения увеличивается содержание всех субпопуляций моноцитов, экспрессирующих CD195. Только после лечения с цитофлавином уровень CD195⁺ «классических» и «переходных» моноцитов снижается, тогда как уровень экспрессии CD195 возрастает на мембранах «переходных» и «неклассических» моноцитов.

Выводы. Таким образом, воспалительная реакция у больных ОП до начала лечения характеризуется наличием компенсаторных процессов за счет повышения содержания моноцитов с противовоспалительной функцией. В острый период заболевания (до начала лечения) большее количество моноцитов экспрессирует CXCR4 и CCR5. Общепринятая терапия не приводит к изменению субпопуляционного состава моноцитов и количества клеток с экспрессией CXCR4 и CCR5. После комплексного лечения с цитофлавином субпопуляционный состав моноцитов нормализуется, а также наблюдается перераспределение мигрирующих моноцитов: снижается содержание провоспалительных клеток и повышается уровень клеток с противовоспалительной и антигенпрезентирующей активностью.

Ключевые слова: острый панкреатит, моноциты, субпопуляция, экспрессия рецепторов, миграция, хемокины.

Abstract

The development of treatments for acute pancreatitis (AP) should consider their impact on immunopathogenesis. Monocytes play a key role in innate and adaptive immune responses in AP. Cytoflavin has immunocorrective effects but lacks data on its influence on monocyte function.

Aim: To investigate the effect of cytoflavin on CD184 and CD195 expression in monocyte subpopulations during AP treatment.

Materials and methods. 35 patients (mean age 48.7 ± 5.8 years) with moderate and severe AP were divided into two groups: 18 received standard therapy, 17 received cytoflavin. Blood samples were taken before and after 14 days of treatment. Control group: 32 healthy age-matched individuals. Monocyte subsets were analyzed by flow cytometry.

Results. Patients with AP before the start of treatment showed an increase in the number of CD14⁺CD16⁺ monocytes, the level of which normalized after treatment with cytoflavin. The number of CD14⁺⁺CD16⁻CD184⁺ and CD14⁺CD16⁺CD184⁺ monocytes increases in patients with AP before the start of treatment, as does the level of receptor expression on these subsets. The content of monocytes with these phenotypes doesn't change after standard treatment but increases significantly with treatment with cytoflavin. In AP, before treatment, monocyte subpopulations expressing CD195 increase. After treatment with cytoflavin, the level of CD195⁺ "classical" and "transitional" monocytes decreases, while the level of CD195 expression increases on "transitional" and "non-classical" monocytes.

Conclusion. The inflammatory reaction in patients with AP before the start of treatment is characterized by the presence of compensatory processes due to an increase in the content of monocytes with anti-inflammatory function. Increased numbers of monocytes express CXCR4 and CCR5 during the acute phase of the disease. Conventional therapy doesn't lead to changes in the subset composition of monocytes and the number of cells expressing CXCR4 and CCR5. After treatment with cytoflavin, the subpopulation composition of monocytes is normalized, a

redistribution of migrating monocytes is observed: the content of proinflammatory cells decreases and the level of cells with anti-inflammatory and antigen-presenting activity increases.

Keywords: acute pancreatitis, monocytes, subset, receptor expression, migration, chemokines.

1 **1 Введение**

2 Несмотря на определенный прогресс в лечении острого панкреатита
3 (ОП), уровень летальности данного заболевания (прежде всего, за счет
4 развития панкреонекроза) остается высоким [3, 4]. Данная проблема решается,
5 с одной стороны, за счет внедрения новых методов лечения, с другой стороны,
6 за счет изучения иммунопатогенеза ОП, что, в конечном случае, позволяет
7 выявить новые мишени для разработки эффективных методов терапии.

8 Стерильное воспаление поджелудочной железы (ПЖ) при ОП
9 приводит к высвобождению из ацинарных клеток молекулярных паттернов,
10 ассоциированных с повреждением (DAMP), которые через рецепторы
11 распознавания образов (PRR) активируют клетки врожденного иммунитета,
12 что, в конечном счете, приводит к развитию местного и системного
13 воспаления [10]. Важную роль в притоке провоспалительных
14 фагоцитирующих клеток в ПЖ играет индукция CCL2 и IL-6 [5, 11]. При этом
15 CCL2 является ведущим хемокином стимулирующим миграцию моноцитов в
16 ткань ПЖ. Активированные под действием комплекса воспалительных
17 факторов моноциты дифференцируются в макрофаги или дендритные клетки
18 [2]. Данный механизм во многом определяет эффективность воспалительного
19 процесса в ПЖ, а также характер течения и исход ОП. В связи с этим,
20 активность миграции моноцитов в ткань ПЖ имеет важное значение для
21 реализации воспалительного процесса.

22 В настоящее время в комплексное лечение ОП осуществляется
23 внедрение новых препаратов, которые также могут оказывать влияние и на
24 клетки иммунной системы. Одним из таких препаратов является цитофлавин.
25 В ряде работ установлено, что цитофлавин обладает иммунокорректирующим
26 и антиоксидантным действием, влияет на систему гемостаза [1, 9]. В
27 частности, было показано, что цитофлавин в комплексном лечении ОП
28 способствовал снижению уровня гипоксии ткани, восстановлению
29 оксидантного статуса и сокращению времени пребывания больных в

30 стационаре [9]. Однако особенности влияния цитофлавина на моноциты до сих
31 пор не изучены.

32 Целью исследования явилось изучение особенностей влияния
33 цитофлавина при комплексном лечении ОП на экспрессию CD184 и CD195 на
34 различных субпопуляциях моноцитов.

35 **Материалы и методы**

36 Под наблюдением находилось 35 больных (средний возраст $48,7 \pm 5,8$
37 года, 20 мужчин и 15 женщин) средней и тяжелой степени тяжести ОП по
38 шкале первичной экспресс-оценки, проходивших лечение в отделениях
39 хирургии и реанимации и интенсивной терапии КБУЗ «КМКБСМП им. Н.С.
40 Карповича» г. Красноярска. Диагноз ОП устанавливался на основании
41 результатов клинического, лабораторного и инструментального обследования.
42 Всем больным при поступлении назначалась комплексная консервативная
43 терапия согласно Национальным клиническим рекомендациям «Острый
44 панкреатит» в зависимости от исходной тяжести заболевания. Наряду со
45 стандартизированной терапией ОП, проводилась коррекция выявленных
46 нарушений биоэнергетических процессов в клетках иммунной системы. Это
47 достигалось включением в комплекс медикаментозной терапии препарата
48 «Цитофлавин». Цитофлавин вводили внутривенно капельно в разведении на
49 200 мл 5% раствора декстрозы или 0.9% раствора натрия хлорида. Скорость
50 введения 3-4 мл/мин. Препарат вводили 2 раза в день (через 12 часов) в
51 течении 14 суток. Каких-либо побочных явлений и осложнений при
52 применении препарата «Цитофлавин» за время проведения исследования не
53 зафиксировано. Соответственно, в зависимости от терапии все больные с
54 помощью простой рандомизации были разделены на две группы: получившие
55 комплексную терапию без цитофлавина (18 пациентов) и с цитофлавином (17
56 пациентов). Забор крови у больных ОП осуществлялся дважды: до начала
57 терапии и через 14 суток лечения. В качестве контроля обследовано 32
58 здоровых людей (18 мужчин и 14 женщин) аналогичного возраста.

59 Забор крови осуществляли в вакутайнеры с К₃ЭДТА (Becton Dickinson,
60 США). Исследование количества и фенотипа моноцитов проводили не
61 позднее 2 часов после забора крови. Подготовку образцов крови и настройку
62 проточного цитометра осуществляли в соответствии с рекомендациями
63 производителей антител. Удаление эритроцитов из образцов проводили по
64 безотмывочной технологии с использованием лизирующего раствора
65 VersaLyse (Beckman Coulter, США), к 975 мкл которого ex tempore добавляли
66 25 мкл фиксирующего раствора IOTest 3 Fixative Solution (Beckman Coulter,
67 США). Анализ образцов проводили на проточном цитофлуориметре Navios™
68 (Beckman Coulter, США) Центра коллективного пользования КНЦ СО РАН. В
69 соответствии с целью исследования была сформирована следующая панель:
70 CD195-PE/CD184-ECD/CD16-PC7/CD14-APC/CD45-AAF750. При
71 цитометрическом анализе подсчитывали процент флуоресцирующих клеток и
72 среднюю интенсивность флуоресценции (MFI – Mean Fluorescence Intensity),
73 по которой оценивали уровни экспрессии поверхностных рецепторов. В
74 каждой пробе анализировали не менее 50000 моноцитов. Обработку
75 цитофлуориметрических данных проводили при помощи программ Navios
76 Software v.1.2 и Kaluza™ v.2.2 (Beckman Coulter, США).

77 Все исследования выполнены с информированного согласия
78 испытуемых и в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной
79 ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских
80 исследований с участием человека» с поправками 2008 г. и «Правилами
81 клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом
82 Минздрава России от 19.06.2003 г. № 266. Протокол исследования был
83 одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ Федеральный
84 исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского
85 отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «НИИ
86 медицинских проблем Севера» (Протокол № 9 от 20.09.2023).

87 Описание выборки осуществляли с помощью подсчета медианы (Me)
88 и интерквартильного размаха (interquartile range – IQR) в виде 25 и 75

89 процентилей. Достоверность различий между показателями независимых
 90 выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна-Уитни (Mann-
 91 Whitney U test). Достоверность различий в динамике лечения определяли по
 92 критерию Вилкоксона (Wilcoxon matched pairs test). Статистический анализ
 93 осуществляли в пакете прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., 2007).

94 **Результаты и обсуждение**

95 Количество моноцитов в крови у больных ОП до и после лечения
 96 соответствовало контрольным значениям (табл. 1). В то же время, выявлены
 97 особенности в субпопуляционном составе моноцитов крови при ОП. До
 98 начала лечения обнаружено увеличение количества CD14⁺CD16⁺-моноцитов.
 99 После лечения повышение этой фракции сохранилось в группе больных не
 100 получавших цитофлавин, тогда как в группе пациентов после комплексного
 101 лечения с цитофлавином наблюдалась нормализация содержания моноцитов с
 102 фенотипом CD14⁺CD16⁺.

103 При исследовании содержания моноцитов, экспрессирующих CD184
 104 обнаружено, что у больных ОП до начала лечения повышается количество
 105 CD14⁺⁺CD16⁻CD184⁺- и CD14⁺CD16⁺CD184⁺-моноцитов относительно
 106 контрольного диапазона (см. табл. 1). После лечения без цитофлавина
 107 содержание данных субпопуляций моноцитов не изменилось относительно
 108 исходных значений. Однако у пациентов, в комплексном лечении которых
 109 присутствовал цитофлавин, выявлялось выраженное увеличение количества
 110 субпопуляций с экспрессией CD184 (относительно контрольных и исходных
 111 значений, а также показателей, выявленных у пациентов после лечения без
 112 цитофлавина). Также, у больных ОП до и после лечения выявлено
 113 повышенное количество (относительно контрольных значений) всех основных
 114 субпопуляций моноцитов, экспрессирующих рецептор CD195. Однако, если
 115 после лечения без цитофлавина содержание субпопуляций моноцитов с
 116 экспрессией CD195 не меняется относительно исходных значений, то после
 117 комплексного лечения с цитофлавином уровни CD14⁺⁺CD16⁻CD195⁺- и
 118 CD14⁺⁺CD16⁺CD195⁺-моноцитов значительно снижаются относительно

119 исходных значений, а также выявленных у пациентов после стандартного
120 лечения. При этом содержание CD14⁺CD16⁺CD195⁺-моноцитов после лечения
121 с цитофлавином не меняется относительно исходных значений.

122 При исследовании уровней экспрессии исследуемых маркеров было
123 установлено, что экспрессия CD184 была повышена у больных ОП до и после
124 лечения, как на общей фракции моноцитов, так и на всех основных
125 субпопуляциях (табл. 2). Однако, если после стандартного лечения экспрессия
126 данного рецептора на моноцитах не менялась относительно исходных
127 значений, то после комплексного лечения с цитофлавином экспрессия маркера
128 на общей фракции моноцитов снизилась относительно исходного уровня. На
129 клетках с фенотипами CD14⁺⁺CD16⁻ и CD14⁺⁺CD16⁺ экспрессия CD184
130 уменьшилась как относительно исходных величин, так и значений,
131 выявленных у пациентов после стандартного лечения. В то же время, на
132 мембране CD14⁺CD16⁺-моноцитов у больных после лечения с цитофлавином
133 экспрессия CD184 не изменилась относительно исходных значений.

134

135 Повышение экспрессии рецептора CD195 на общей фракции
136 моноцитов было установлено только у больных ОП после комплексного
137 лечения с цитофлавином как относительно контрольных и исходных значений,
138 так и уровня, выявленного у пациентов с ОП после стандартного лечения (см.
139 табл. 2). Причем повышенный уровень экспрессии CD195 на общей фракции
140 моноцитов реализуется за счет субпопуляций с фенотипами CD14⁺⁺CD16⁺ и
141 CD14⁺CD16⁺. Кроме того, у больных ОП до начала лечения было обнаружено
142 повышение уровня экспрессии CD195 на CD14⁺⁺CD16⁻-моноцитах, а после
143 лечения снижение его до контрольных значений.

144 Установлено, что в острый период заболевания (до начала лечения ОП)
145 в крови у больных повышается содержание «неклассических» (CD14⁺CD16⁺)
146 моноцитов, которые характеризуются высоким уровнем тропности к
147 эндотелию сосудов и миграционной активностью [2]. Причем, повышенный
148 уровень данной фракции сохраняется и после лечения без цитофлавина, тогда

149 как их количество нормализуется после комплексного лечения с
150 цитофлавином, что, соответственно, характеризует более выраженное
151 снижение интенсивности воспаления при данной тактике лечения.

152 Миграционная активность моноцитов при ОП была исследована по
153 экспрессии двух хемокиновых рецепторов – CD184 (CXCR4) и CD195 (CCR5).
154 У больных ОП до начала лечения повышается количество «классических»
155 (CD14⁺⁺CD16⁻) и «промежуточных» (CD14⁺⁺CD16⁺) моноцитов,
156 экспрессирующих CXCR4. При этом уровень экспрессии (MFI) CD184 у
157 больных повышен как на общей фракции моноцитов, так и на всех трех
158 субпопуляциях. Изменений исследуемых показателей после лечения без
159 цитофлавина не выявлено. После комплексного лечения с цитофлавином
160 количество CXCR4⁺ «классических» и «промежуточных» моноцитов
161 значительно возрастает как относительно показателей здоровых людей, так и
162 исходных значений. Причем уровень экспрессии маркера на общих
163 моноцитах, а также на «классических» и «промежуточных» снижается
164 относительно исходных значений, но остается повышенным относительно
165 показателей здоровых людей.

166 В крови у больных ОП значительное повышается содержание всех
167 трех субпопуляций моноцитов, экспрессирующих CCR5. При этом уровень
168 экспрессии данного рецептора возрастает только на фракции «классических»
169 моноцитов. После лечения без цитофлавина повышенное количество
170 субпопуляций с экспрессией CCR5 сохраняется, но нормализуется уровень
171 экспрессии данного рецептора на поверхности «классических» моноцитов.
172 После комплексного лечения с цитофлавином содержание «классических» и
173 «переходных» моноцитов с экспрессией CCR5 снижается относительно
174 исходных значений, но оставаясь повышенными относительно показателей
175 здоровых людей. Также после лечения с цитофлавином значительно
176 повышаются уровни экспрессии CCR5 на поверхности «переходных» и
177 «неклассических» моноцитов.

178 Необходимо отметить, что мигрирующие моноциты в зоне воспаления
179 могут дифференцироваться в макрофаги и дендритные клетки. Причем
180 направленность дифференцировки зависит в том числе и от мигрирующей
181 субпопуляции моноцитов. Показано, что «классические» моноциты в большей
182 степени дифференцируются в макрофаги, тогда как «промежуточные» и
183 «неклассические» – в дендритные клетки [6]. Кроме того, доказано, что если
184 CXCR4, осуществляя миграционную активность клеток, также стимулирует
185 их провоспалительную активность, то CCR5 усиливает и миграционную
186 активность, и уровень антигенпрезентации (с запуском процессов адаптивного
187 иммунитета) [7, 8]. Соответственно, при комплексном лечении с
188 цитофлавином наблюдается перераспределение мигрирующих моноцитов с
189 про- и противовоспалительными функциями за счет особенностей экспрессии
190 CXCR4 и CCR5.

191 **Заключение**

192 Таким образом можно сделать следующие выводы:

193 Воспалительная реакция у больных ОП уже до начала лечения
194 характеризуется наличием компенсаторных процессов за счет повышения
195 содержания моноцитов с противовоспалительной функцией.

196 В острый период заболевания количество моноцитов
197 экспрессирующих CXCR4 и CCR5 увеличивается.

198 Общепринятая терапия не приводит к изменению субпопуляционного
199 состава моноцитов и количества клеток с экспрессией CXCR4 и CCR5.

200 После комплексного лечения с использованием цитофлавина
201 субпопуляционный состав моноцитов нормализуется, кроме того наблюдается
202 перераспределение мигрирующих моноцитов со снижением
203 провоспалительной функции и повышением противовоспалительной и
204 антигенпрезентирующей активности.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Субпопуляционный состав моноцитов с экспрессией CD184 и CD195 у больных острым панкреатитом при комплексном лечении с цитофлавином (Me (IQR)).

Table 1. Subpopulation composition of monocytes with expression of CD184 and CD195 in patients with acute pancreatitis during complex treatment with cytoflavin (Me (IQR)).

Показатели Indicators	Контроль Control 1	Больные панкреатитом Patients with pancreatitis		
		До лечения Before treatment 2	После лечения без цитофлавина After treatment without cytoflavin 3	После лечения с цитофлавином After treatment with cytoflavin 4
Моноциты, % Monocytes, %	6,8 (5,4 – 10,0)	7,1 (4,8 – 12,9)	6,9 (4,3 – 10,2)	7,0 (5,7 – 9,0)
Моноциты, 10 ⁹ /л Monocytes, 10 ⁹ /L	0,36 (0,19 – 0,52)	0,40 (0,18 – 0,57)	0,41 (0,21 – 0,63)	0,39 (0,20 – 0,54)
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁻ , %	76,2 (52,3 – 88,5)	74,0 (66,4 – 81,5)	75,1 (67,1 – 83,0)	74,0 (63,8 – 82,1)

CD14 ⁺⁺ CD16 ⁺ , %	20,0 (4,4 – 35,1)	12,5 (6,9 – 18,0)	16,9 (7,3 – 18,4)	18,5 (9,7 – 24,3)
CD14 ⁺ CD16 ⁺ , %	4,0 (2,3 – 6,6)	9,4 (4,4 – 11,7) p ₁ =0,018	7,5 (5,1 – 10,5) p ₁ =0,048	6,0 (4,8 – 7,2)
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁻ CD184 ⁺ , %	29,5 (21,5 – 44,6)	54,7 (34,8 – 66,3) p ₁ = 0,015	52,1 (30,1 – 58,3) p ₁ = 0,018	71,9 (62,0 – 79,4) p ₁ < 0,001 p ₂ = 0,039 p ₃ = 0,035
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁺ CD184 ⁺ , %	6,2 (1,5 – 14,5)	12,2 (8,2 – 15,2)	10,9 (7,0 – 15,4)	8,1 (6,8 – 9,7)
CD14 ⁺ CD16 ⁺ CD184 ⁺ , %	0,20 (0,09 – 0,67)	2,5 (0,9 – 4,3) p ₁ < 0,001	1,9 (0,5 – 2,8) p ₁ = 0,005	6,5 (3,1 – 10,1) p ₁ < 0,001 p ₂ = 0,025 p ₃ = 0,007
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁻ CD195 ⁺ , %	0,03 (0,01 – 0,35)	62,0 (2,2 – 77,0) p ₁ < 0,001	49,8 (5,8 – 69,3) p ₁ < 0,001	1,47 (0,42 – 2,64) p _{1,3} < 0,001 p ₂ = 0,008
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁺ CD195 ⁺ , %	0,07 (0,03 – 1,06)	11,5 (6,0 – 16,1)	9,2 (4,5 – 12,0)	2,6 (0,43 – 4,90)

		$p_1 < 0,001$	$p_1 < 0,001$	$p_1 = 0,010$ $p_{2,3} < 0,001$
CD14 ⁺ CD16 ⁺ CD195 ⁺ , %	0,01 (0,005 – 0,59)	2,3 (1,0 – 3,6) $p_1 < 0,001$	2,5 (1,2 – 4,1) $p_1 < 0,001$	2,8 (0,53 – 5,0) $p_1 < 0,001$

Примечание: p_1 – статистически значимые различия с показателями контрольной группы; p_2 – -//- между показателями больных острым панкреатитом до и после лечения; p_3 – -//- между показателями больных после лечения без цитофлавина и с цитофлавином.

Note: p_1 – statistically significant differences with the indicators of the control group; p_2 – -//- between the indicators of patients with acute pancreatitis before and after treatment; p_3 – -//- between the indicators of patients after treatment without cytoflavin and with cytoflavin.

Таблица 2. Уровни экспрессии (MFI) CD184 и CD195 на моноцитах у больных острым панкреатитом при комплексном лечении с цитофлавином (Me (IQR)).

Table 2. The expression levels (MFI) of CD184 and CD195 on monocytes in patients with acute pancreatitis during complex treatment with cytoflavin.

Показатели Indicators	Контроль Control	Больные панкреатитом Patients with pancreatitis		
	1	До лечения Before treatment 2	После лечения без цитофлавина After treatment without cytoflavin 3	После лечения с цитофлавином After treatment with cytoflavin 4
Экспрессия CD184 CD184 expression				
Моноциты Monocytes	1,44 (1,37 – 1,75)	4,45 (3,99 – 5,36) $p_1 < 0,001$	4,89 (4,12 – 6,02) $p_1 < 0,001$	3,03 (1,72 – 4,12) $p_1 = 0,015$ $p_2 = 0,042$
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁻	1,42 (1,37 – 1,77)	4,59 (3,92 – 4,98) $p_1 < 0,001$	3,88 (3,08 – 5,01) $p_1 < 0,001$	2,84 (1,68 – 3,12) $p_1 = 0,038$

				$p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,002$
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁺	1,44 (1,39 – 1,59)	5,21 (4,16 – 7,09) $p_1 < 0,001$	5,34 (4,64 – 6,99) $p_1 < 0,001$	3,39 (3,26 – 4,01) $p_{1,3} < 0,001$ $p_2 = 0,014$
CD14 ⁺ CD16 ⁺	1,39 (1,30 – 2,28)	4,66 (3,83 – 10,80) $p_1 < 0,001$	4,93 (3,24 – 6,04) $p_1 < 0,001$	6,53 (3,05 – 9,24) $p_1 < 0,001$
Экспрессия CD195 CD195 expression				
Моноциты Monocytes	8,68 (2,28 – 11,5)	7,05 (6,39 – 9,77)	8,11 (6,28 – 11,00)	18,35 (11,3 – 25,4) $p_1 = 0,003$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,005$
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁻	2,45 (2,32 – 6,83)	5,86 (3,83 – 7,65) $p_1 = 0,046$	4,93 (3,11 – 7,04)	3,94 (2,75 – 5,88)
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁺	3,78 (2,16 – 9,23)	7,91 (6,52 – 11,00)	6,57 (4,82 – 9,88)	22,36 (15,07 – 34,55)

				$p_{1,2,3} < 0,001$
CD14 ⁺ CD16 ⁺	8,48 (5,97 – 12,60)	11,00 (6,86 – 25,90)	12,27 (7,15 – 18,38)	25,05 (19,50 – 29,86) $p_{1,2} < 0,001$ $p_3 = 0,023$

Примечание: то же, что и для табл. 1.

Note: same as for Table 1

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 (Ме (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

Анисимова Елена Николаевна (к.м.н., старший научный сотрудник);
адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3Г. НИИ
медицинских проблем Севера;

телефон/факс: 8(391)212-52-63;

e-mail: foi-543@mail.ru

Anisimova Elena Nikolaevna (PhD, Senior Researcher);
telephone/fax: 8(391)212-52-63;

e-mail: foi-543@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах

Савченко Андрей Анатольевич (д.м.н., профессор, руководитель
лаборатории);

Savchenko Andrei Anatyevich (doctor of medicine, professor, head of the
laboratory);

Здзитовецкий Дмитрий Эдуардович (д.м.н., профессор, заведующий
кафедрой);

Zdzitoveckij Dmitrij Jeduardovich (doctor of medicine, professor, head of the
department);

Борисов Роман Николаевич (к.м.н., доцент, доцент кафедры);

Borisov Roman Nikolaevich (PhD, Associate Professor, Associate Professor of
the Department);

Адилов Мирзохид Миралимжанович (ассистент кафедры);

Adilov Mirzokhid Miralimzhanovich (Assistant of Professor of the Department);

Борисов Александр Геннадьевич (к.м.н., ведущий научный сотрудник);

Alexandr Alexander Gennadyevich (PhD, leading researcher).

Блок 3. Метаданные статьи

ИЗМЕНЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ CD184 И CD195 НА РАЗЛИЧНЫХ
СУБПОПУЛЯЦИЯХ МОНОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ
ПАНКРЕАТИТОМ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ С
ЦИТОФЛАВИНОМ

CHANGES IN THE EXPRESSION OF CD184 AND CD195 ON VARIOUS
SUBPOPULATIONS OF MONOCYTES IN PATIENTS WITH ACUTE
PANCREATITIS DURING COMPLEX TREATMENT WITH CYTOFLAVIN

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

МОНОЦИТЫ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

MONOCYTES IN PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS

Ключевые слова: острый панкреатит, моноциты, субпопуляция, экспрессия рецепторов, миграция, хемокины.

Keywords: acute pancreatitis, monocytes, subset, receptor expression, migration, chemokines.

Иммунологические чтения в Челябинске.

Количество страниц текста – 5,

Количество таблиц – 3,

Количество рисунков – 0.

28.03.2025

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	Лемешевская О.И., Сопрун Л.А., Камаева Э.А., Лукашенко М.В., Гаврилова Н.Ю. Роль препарата Цитофлавин в коррекции дизавтономии у больных с постковидным синдромом//Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.-2024.-Т.124, №11.- С. 140-146.	Lemeshevskaja OI, Soprun LA, Kamaeva EA, Lukashenko MV, Gavrilova NYu. The role of drug Cytoflavin in the correction of dysautonomia in patients with post-COVID syndrome. <i>S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry</i> , 2024, Vol. 124, no. 11, pp.140-146.	https://doi.org/10.17116/jnevro2024124111140
2	Трулев А.С., Борисов А.Г., Кудрявцев И.В., Лазанович В.А., Савченко А.А. Роль моноцитов в иммунопатогенезе инфекционно-воспалительных заболеваний: от теории к практике // Медицинский академический журнал. - 2024. - Т. 24. - №4. - С. 9-32.	Trulioff A.S., Borisov A.G., Kudriavtsev I.V., Lazanovich V.A., Savchenko A.A. Role of monocytes in immunopathogenesis of infectious and inflammatory diseases: from theory to practice. <i>Medical academic journal</i> , 2024, Vol. 24, no. 4, pp. 9-32.	doi: 10.17816/MAJ634763

3	Эктов В.Н., Ходорковский М.А., Куркин А.В. Патогенетические аспекты выбора медикаментозной терапии в лечении острого панкреатита // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. - 2024. - Т. 17. - №3. - С. 137-146.	Ektov V.N., Khodorkovsky M.A., Kurkin A.V. Pathogenetic Aspects of the Choice of Drug Therapy in the Treatment of Acute Pancreatitis. <i>Journal of Experimental and Clinical Surgery</i> , 2024, Vol. 17, no. 3, pp. 137-146.	doi: 10.18499/2070-478X-2024-17-3-137-146
4	Critelli B, Hassan A, Lahooti I, Noh L, Park JS, Tong K, Lahooti A, Matzko N, Adams JN, Liss L, Quion J, Restrepo D, Nikahd M, Culp S, Lacy-Hulbert A, Speake C, Buxbaum J, Bischof J, Yazici C, Evans-Phillips A, Terp S, Weissman A, Conwell D, Hart P, Ramsey M, Krishna S, Han S, Park E, Shah R, Akshintala V, Windsor JA, Mull NK, Papachristou G, Celi LA, Lee P. A systematic review of machine learning-based prognostic models for acute pancreatitis: Towards improving methods and reporting quality. <i>PLoS Med</i> , 2025 Feb 24, Vol. 22, no. 2, e1004432.		doi: 10.1371/journal.pmed.1004432

5	Liu S, Szatmary P, Lin JW, Wang Q, Sutton R, Chen L, Liu T, Huang W, Xia Q. Circulating monocytes in acute pancreatitis. <i>Front Immunol</i> , 2022, Vol.12, no. 13, P.1062849.		doi: 10.3389/fimmu.2022.1062849
6	Padgett L.E., Araujo D.J., Hedrick C.C., Olingy C.E. Functional crosstalk between T cells and monocytes in cancer and atherosclerosis. <i>J. Leukoc. Biol.</i> , 2020, Vol. 108, no. 1, pp. 297-308.		doi: 10.1002/JLB.1MIR0420-076R
7	Rawat K., Tewari A., Li X., Mara A.B., King W.T., Gibbings S.L., Nnam C.F., Kolling F.W., Lambrecht B.N., Jakubzick C.V. CCL5-producing migratory dendritic cells guide CCR5+ monocytes into the draining lymph nodes. <i>J. Exp. Med.</i> , 2023, Vol. 220, no. 6, e20222129.		doi: 10.1084/jem.20222129
8	Sadri F., Rezaei Z., Fereidouni M. The significance of the SDF-1/CXCR4 signaling pathway in the normal development. <i>Mol. Biol. Rep.</i> , 2022, Vol. 49, no. 4, pp. 3307-3320.		doi: 10.1007/s11033-021-07069-3

9	Silina EV, Rumyantceva SA, Stupin VA, Parfenov VA, Bolevich SB. Early predictive blood markers of hemorrhagic stroke - influence of cytoflavin therapy. Can J Physiol Pharmacol, 2021, Jan., Vol. 99, no. 1, pp.72-79.		doi: 10.1139/cjpp-2020-0277
10	Xu Y, Song J, Gao J, Zhang H. Identification of Biomarkers Associated with Oxidative Stress and Immune Cells in Acute Pancreatitis. J Inflamm Res, 2024 Jun., Vol. 25, no. 17, pp.4077-4091.		doi: 10.2147/JIR.S459044
11	Yao J, Zhang S, Zhou F, Zhuang M, Fei S. The relationship between inflammatory cytokines and in-hospital complications of acute pancreatitis. Immun Inflamm Dis., 2024 Feb, Vol. 12, no. 2, e1203.		doi: 10.1002/iid3.1203