

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

Савченко А.А.¹, Здзитовецкий Д.Э.², Анисимова Е.Н.¹, Борисов Р.Н.²,
Адиллов М.М.², Борисов А.Г.¹

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

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

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. Обследовано 35 больных (средний возраст 48,7±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. 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

Адрес для переписки:

Анисимова Елена Николаевна
Научно-исследовательский институт
медицинских проблем Севера
660022, Россия, г. Красноярск,
ул. Партизана Железняка, 3г.
Тел.: 8 (913) 173-87-89.
E-mail: foi-543@mail.ru

Address for correspondence:

Elena N. Anisimova
Research Institute of Medical Problems of the North
3g Partizan Zhelezniak St
Krasnoyarsk
660022 Russian Federation
Phone: +7 (913) 173-87-89.
E-mail: foi-543@mail.ru

Образец цитирования:

А.А. Савченко, Д.Э. Здзитовецкий, Е.Н. Анисимова,
Р.Н. Борисов, М.М. Адиллов, А.Г. Борисов «Изменение
экспрессии CD184 и CD195 на различных субпопуляциях
моноцитов у больных острым панкреатитом при
комплексном лечении с цитофлавином» // Российский
иммунологический журнал, 2025. Т. 28, № 3. С. 659-666.
doi: 10.46235/1028-7221-17147-CIC

© Савченко А.А. и соавт., 2025

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

A.A. Savchenko, D.E. Zdzitovetskiy, E.N. Anisimova,
R.N. Borisov, M.M. Adilov, A.G. Borisov “Changes in CD184
and CD195 expression on various monocyte subpopulations
in patients with acute pancreatitis during complex treatment
with cytoflavin”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy
Immunologicheskii Zhurnal, 2025, Vol. 28, no. 3, pp. 659-666.
doi: 10.46235/1028-7221-17147-CIC

© Savchenko A.A. et al., 2025

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

DOI: 10.46235/1028-7221-17147-CIC

данными фенотипами не меняется после стандартного лечения, 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. 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

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

Savchenko A.A.^a, Zdzitovetskiy D.E.^b, Anisimova E.N.^a, Borisov R.N.^b, Adilov M.M.^b, Borisov A.G.^a

^a *Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation*

^b *V. Voino-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation*

Abstract. The development of therapies for acute pancreatitis (AP) should consider their immune effects. Monocytes play a key role in innate and adaptive immune responses in AP. Cytoflavin has immunocorrective effects but there are lacking data on its influence on monocyte function. Our aim was to investigate the effect of cytoflavin on CD184 and CD195 expression in monocyte subpopulations during AP treatment. 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. Before the start of treatment, patients with AP 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 did not change after standard treatment but increased significantly with cytoflavin treatment. The monocyte subpopulations expressing CD195 were increased in AP patients before treatment. After therapy with cytoflavin, the level of CD195⁺ “classical” and “transitional” monocytes decreased, while the level of CD195 expression increased among “transitional” and “non-classical” monocytes. The inflammatory reaction in patients with AP before the start of treatment is characterized by the presence of compensatory processes, due to increased 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 profile 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

Введение

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

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

В настоящее время в комплексное лечение ОП осуществляется внедрение новых препаратов, которые также могут оказывать влияние и на клетки иммунной системы. Одним из таких препаратов является цитофлавин. В ряде работ установлено, что цитофлавин обладает иммунокорректирующим и антиоксидантным действием, влияет на систему гемостаза [1, 9]. В частности, было показано, что цитофлавин в комплексном лечении ОП способствовал снижению уровня гипоксии ткани, восстановлению оксидантного статуса и сокращению времени пребывания больных в стационаре [9]. Однако особенности влияния цитофлавина на моноциты до сих пор не изучены.

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

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 35 больных (средний возраст $48,7 \pm 5,8$ года, 20 мужчин и 15 женщин) средней и тяжелой степени тяжести ОП

по шкале первичной экспресс-оценки, проходивших лечение в отделениях хирургии и реанимации и интенсивной терапии КБУЗ «КМКБСМП им. Н.С. Карповича» г. Красноярск. Диагноз «ОП» устанавливался на основании результатов клинического, лабораторного и инструментального обследования. Всем больным при поступлении назначалась комплексная консервативная терапия согласно Национальным клиническим рекомендациям «Острый панкреатит» в зависимости от исходной тяжести заболевания. Наряду со стандартизированной терапией ОП проводилась коррекция выявленных нарушений биоэнергетических процессов в клетках иммунной системы. Это достигалось включением в комплекс медикаментозной терапии препарата «Цитофлавин». Цитофлавин вводили внутривенно капельно в разведении на 200 мл 5%-ного раствора декстрозы или 0,9%-ного раствора натрия хлорида. Скорость введения 3–4 мл/мин. Препарат вводили 2 раза в день (через 12 часов) в течении 14 суток. Каких-либо побочных явлений и осложнений при применении препарата цитофлавин за время проведения исследования не зафиксировано. Соответственно, в зависимости от терапии 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 человека (18 мужчин и 14 женщин) аналогичного возраста.

Забор крови осуществляли в вакутайнеры с K₃ЭДТА (Vecton Dickinson, США). Исследование количества и фенотипа моноцитов проводили не позднее 2 часов после забора крови. Подготовку образцов крови и настройку проточного цитометра осуществляли в соответствии с рекомендациями производителей антител. Удаление эритроцитов из образцов проводили по безотмывочной технологии с использованием лизирующего раствора VersaLyse (Beckman Coulter, США), к 975 мкл которого ex tempore добавляли 25 мкл фиксирующего раствора IOtest 3 Fixative Solution (Beckman Coulter, США). Анализ образцов проводили на проточном цитофлуориметре Navios™ (Beckman Coulter, США) Центра коллективного пользования КНЦ СО РАН. В соответствии с целью исследования была сформирована следующая панель: CD195-PE/CD184-ECD/CD16-PC7/CD14-APC/CD45-AAF750. При цитометрическом анализе подсчитывали процент флуоресцирующих клеток и среднюю интенсивность флуоресценции (MFI – Mean Fluorescence Intensity), по которой оценивали уровни экспрессии поверхностных рецепторов. В каждой пробе анализировали не менее 50 000 моноцитов. Обработку

цитофлуориметрических данных проводили при помощи программ Navios Software v.1.2 и Kaluza™ v.2.2 (Beckman Coulter, США).

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

Описание выборки осуществляли с помощью подсчета медианы и интерквартильного размаха – Me ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$). Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна–Уитни (Mann–Whitney U test). Достоверность различий в динамике лечения определяли по критерию Вилкоксона (Wilcoxon matched pairs test). Статистический анализ осуществляли в пакете прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., 2007).

Результаты и обсуждение

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

При исследовании содержания моноцитов, экспрессирующих $CD184$, обнаружено, что у больных ОП до начала лечения повышается количество $CD14^{++}CD16^-CD184^+$ и $CD14^+CD16^+CD184^+$ моноцитов относительно контрольного диапазона (табл. 1). После лечения без цитофлавина содержание данных субпопуляций моноцитов не изменилось относительно исходных значений. Однако у пациентов, в комплексном лечении которых присутствовал цитофлавин, выявлялось выраженное увеличение количества субпопуляций с экспрессией $CD184$ (относительно контрольных и исходных значений, а также показателей, выявленных у пациентов после лечения

без цитофлавина). Также у больных ОП до и после лечения выявлено повышенное количество (относительно контрольных значений) всех основных субпопуляций моноцитов, экспрессирующих рецептор $CD195$. Однако если после лечения без цитофлавина содержание субпопуляций моноцитов с экспрессией $CD195$ не меняется относительно исходных значений, то после комплексного лечения с цитофлавином уровни $CD14^{++}CD16^-CD195^+$ и $CD14^{++}CD16^+CD195^+$ моноцитов значительно снижаются относительно исходных значений, а также выявленных у пациентов после стандартного лечения. При этом содержание $CD14^+CD16^+CD195^+$ моноцитов после лечения с цитофлавином не меняется относительно исходных значений.

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

Повышение экспрессии рецептора $CD195$ на общей фракции моноцитов было установлено только у больных ОП после комплексного лечения с цитофлавином как относительно контрольных и исходных значений, так и уровня, выявленного у пациентов с ОП после стандартного лечения (табл. 2). Причем повышенный уровень экспрессии $CD195$ на общей фракции моноцитов реализуется за счет субпопуляций с фенотипами $CD14^{++}CD16^+$ и $CD14^+CD16^+$. Кроме того, у больных ОП до начала лечения было обнаружено повышение уровня экспрессии $CD195$ на $CD14^{++}CD16^-$ моноцитах, а после лечения снижение его до контрольных значений.

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

ТАБЛИЦА 1. СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ МОНОЦИТОВ С ЭКСПРЕССИЕЙ CD184 И CD195 У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ С ЦИТОФЛАВИНОМ, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 1. SUBPOPULATION COMPOSITION OF MONOCYTES WITH EXPRESSION OF CD184 AND CD195 IN PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS DURING COMPLEX TREATMENT WITH CYTOFLAVIN, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

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 ⁻	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 ⁻	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) p ₁ < 0,001	9,2 (4,5-12,0) p ₁ < 0,001	2,6 (0,43-4,90) p ₁ = 0,010 p _{2,3} < 0,001
CD14 ⁺ CD16 ⁺ CD195 ⁺ , %	0,01 (0,005-0,590)	2,3 (1,0-3,6) p ₁ < 0,001	2,5 (1,2-4,1) p ₁ < 0,001	2,8 (0,53-5,00) p ₁ < 0,001

Примечание. p₁ – статистически значимые различия с показателями контрольной группы; p₂ – -/- между показателями больных острым панкреатитом до и после лечения; p₃ – -/- между показателями больных после лечения без цитофлавина и с цитофлавином.

Note. p₁, statistically significant differences with the indicators of the control group; p₂, -/- between the indicators of patients with acute pancreatitis before and after treatment; p₃, -/- between the indicators of patients after treatment without cytoflavin and with cytoflavin.

комплексного лечения с цитофлавином, что, соответственно, характеризует более выраженное снижение интенсивности воспаления при данной тактике лечения.

Миграционная активность моноцитов при ОП была исследована по экспрессии двух хемокиновых рецепторов – CD184 (CXCR4) и CD195 (CCR5). У больных ОП до начала лечения повышается количество «классических» (CD14⁺⁺CD16⁻) и «промежуточных» (CD14⁺⁺CD16⁺) моноцитов,

экспрессирующих CXCR4. При этом уровень экспрессии (MFI) CD184 у больных повышен как на общей фракции моноцитов, так и на всех трех субпопуляциях. Изменений исследуемых показателей после лечения без цитофлавина не выявлено. После комплексного лечения с цитофлавином количество CXCR4⁺ «классических» и «промежуточных» моноцитов значительно возрастает как относительно показателей здоровых людей, так и исходных значений. Причем уро-

ТАБЛИЦА 2. УРОВНИ ЭКСПРЕССИИ (MFI) CD184 И CD195 НА МОНОЦИТАХ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ С ЦИТОФЛАВИНОМ, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 2. THE EXPRESSION LEVELS (MFI) OF CD184 AND CD195 ON MONOCYTES IN PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS DURING COMPLEX TREATMENT WITH CYTOFLAVIN, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

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
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. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

вень экспрессии маркера на общих моноцитах, а также на «классических» и «промежуточных» снижается относительно исходных значений, но остается повышенным относительно показателей здоровых людей.

В крови у больных ОП значительное повышается содержание всех трех субпопуляций моноцитов, экспрессирующих CCR5. При этом уровень экспрессии данного рецептора возрастает только на фракции «классических» моноцитов. После лечения без цитофлавина повышенное количество субпопуляций с экспрессией CCR5 сохраняется, но нормализуется уровень экспрессии

данного рецептора на поверхности «классических» моноцитов. После комплексного лечения с цитофлавином содержание «классических» и «переходных» моноцитов с экспрессией CCR5 снижается относительно исходных значений, но оставаясь повышенными относительно показателей здоровых людей. Также после лечения с цитофлавином значительно повышаются уровни экспрессии CCR5 на поверхности «переходных» и «неклассических» моноцитов.

Необходимо отметить, что мигрирующие моноциты в зоне воспаления могут дифференцироваться в макрофаги и дендритные клетки. Причем

направленность дифференцировки зависит в том числе и от мигрирующей субпопуляции моноцитов. Показано, что «классические» моноциты в большей степени дифференцируются в макрофаги, тогда как «промежуточные» и «неклассические» – в дендритные клетки [6]. Кроме того, доказано, что если CXCR4, осуществляя миграционную активность клеток, также стимулирует их провоспалительную активность, то CCR5 усиливает и миграционную активность, и уровень антигенпрезентации (с запуском процессов адаптивного иммунитета) [7, 8]. Соответственно, при комплексном лечении с цитофлавином наблюдается перераспределение мигрирующих моноцитов с про- и противовоспалительными функциями за счет особенностей экспрессии CXCR4 и CCR5.

Выводы

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

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

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

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

Список литературы / References

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. [Lemeshevskaya O.I., Soprun L.A., Kamaeva E.A., Lukashenko M.V., Gavrilova N.Yu. The role of drug Cytoflavin in the correction of dysautonomia in patients with post-COVID syndrome. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, 2024, Vol. 124, no. 11, pp. 140-146. (In Russ.)]
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. *Meditsinskiy akademicheskij zhurnal = Medical Academic Journal*, 2024, Vol. 24, no. 4, pp. 9-32. (In Russ.)]
3. Эктон 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. *Vestnik eksperimentalnoy i klinicheskoy khirurgii = Journal of Experimental and Clinical Surgery*, 2024, Vol. 17, no. 3, pp. 137-146. (In Russ.)]
4. Critelli B., Hassan A., Lahooti I., Noh L., Park J.S., Tong K., Lahooti A., Matzko N., Adams J.N., 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 J.A., Mull N.K., Papachristou G., Celi L.A., Lee P. A systematic review of machine learning-based prognostic models for acute pancreatitis: Towards improving methods and reporting quality. *PLoS Med.*, 2025, Vol. 22, no. 2, e1004432. doi: 10.1371/journal.pmed.1004432.
5. Liu S., Szatmary P., Lin J.W., Wang Q., Sutton R., Chen L., Liu T., Huang W., Xia Q. Circulating monocytes in acute pancreatitis. *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 13, 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. *J. Leukoc. Biol.*, 2020, Vol. 108, no. 1, pp. 297-308.
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. *J. Exp. Med.*, 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. *Mol. Biol. Rep.*, 2022, Vol. 49, no. 4, pp. 3307-3320.
9. Silina E.V., Rummyantseva S.A., Stupin V.A., Parfenov V.A., Bolevich S.B. Early predictive blood markers of hemorrhagic stroke – influence of cytoflavin therapy. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 2021, Vol. 99, no. 1, pp. 72-79.

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, Vol. 25, no. 17, pp. 4077-4091.
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, Vol. 12, no. 2, e1203. doi: 10.1002/iid3.1203.

Авторы:

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

Здзитовецкий Д.Э. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии имени профессора Ю.М. Лубенского ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ, г. Красноярск, Россия

Анисимова Е.Н. — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера — обособленного подразделения ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»», г. Красноярск, Россия

Борисов Р.Н. — к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии имени профессора Ю.М. Лубенского ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ, г. Красноярск, Россия

Адилов М.М. — ассистент кафедры факультетской хирургии имени профессора Ю.М. Лубенского ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ, г. Красноярск, Россия

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

Authors:

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

Zdzitovetskiy D.E., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Yu. Lubensky Department of Faculty Surgery, V. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

Anisimova E.N., PhD (Medicine), Senior Researcher, Cellular-Molecular Physiology and Pathology Laboratory, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

Borisov R.N., PhD (Medicine), Associate Professor, Yu. Lubensky Department of Faculty Surgery, V. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

Adilov M.M., Assistant Professor, Yu. Lubensky Department of Faculty Surgery, V. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

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

Поступила 28.03.2025
Отправлена на доработку 15.04.2025
Принята к печати 25.05.2025

Received 28.03.2025
Revision received 15.04.2025
Accepted 25.05.2025