

**ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ
ГРАНУЛОЦИТОВ КАК РАННИЙ МАРКЕР
ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ**

**НЕЙТРОФИЛЬНЫХ
ИНФЕКЦИОННОГО**

Пивоварова Л. П.¹,
Арискина О. Б.¹,
Осипова И. В.¹,
Демко А. Е.¹,
Рысева А. А.¹,
Громов М. И.¹,
Малькова В. М.¹,
Маркелова Е. В.¹

¹ ГБУ Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им.И.И. Джанелидзе.

**FUNCTIONAL ACTIVITY OF NEUTROPHIL GRANULOCYTES AS AN
EARLY MARKER OF INFECTIOUS INFLAMMATION IN ACUTE
PANCREATITIS**

Pivovarova L. P. ^a,
Ariskina O. B. ^a,
Osipova I. V. ^a,
Demko A. E. ^a,
Ryseva A. A. ^a,
Gromov M. I. ^a,
Malkova V. M. ^v,
Markelova E. V. ^a

^a Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russian Federation.

Резюме

Известно, что острый панкреатит – это первоначально асептическое воспаление поджелудочной железы. Экстренно поступающие пациенты с острым панкреатитом имеют как сопутствующие очаги инфекции, так и/или ассоциированные с поджелудочной железой. Нейтрофильные гранулоциты являются немедленно реагирующими эффекторами острого воспаления, а их реакция на асептическое или инфекционное воспаление может быть различной. С целью определения функциональных характеристик нейтрофильных гранулоцитов как ранних маркеров инфекционного процесса при остром панкреатите было проанализировано течение заболевания у 95 больных, поступивших в городской панкреатологический центр ГБУ СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе с диагнозом острый панкреатит в 2022-2024 г.г., возраст 20 - 80 лет, время от первых симптомов заболевания не более 48 часов. Тяжесть острого панкреатита определяли по *шкале экспресс-оценки тяжести острого панкреатита СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе*, выделяя легкую, среднюю и тяжелую степень. Венозную кровь исследовали в 1, 3 и 10 сутки от момента госпитализации. Оценивали количество нейтрофильных гранулоцитов и индекс реактивности гранулоцитов методом проточной цитометрии, абсолютное количество CD14⁺нейтрофилов, содержание в сыворотке растворимых рецепторов CD14 и антимикробного пептида гранулоцитов - растворимого α -дефенсина. Дополнительно анализировали содержание в крови маркера системного воспаления интерлейкина-6 и бактериальной инфекции - прокальцитонина. Статистический анализ проведен с помощью программы StatTech v.4.6.1. Локальные или системные инфекционные процессы наблюдали у 57% больных с острым панкреатитом с размахом от 28% при отечной форме до 83% при тяжелой форме. Определены три показателя как ранние маркеры бактериальной инфекции при остром панкреатите: реактивность нейтрофильных гранулоцитов, растворимый CD14 и растворимый дефенсин NHP1.

Ключевые слова: острый панкреатит, воспаление, инфекция, нейтрофильные гранулоциты.

Abstract

It is known that acute pancreatitis is initially an aseptic inflammation of the pancreas. Emergency patients with acute pancreatitis have both concomitant and/or pancreas-associated foci of infection. Neutrophilic granulocytes are immediately responding effectors of acute inflammation, and their response to aseptic or infectious inflammation may be different. In order to determine the functional characteristics of neutrophilic granulocytes as early markers of the infectious process in acute pancreatitis, the course of the disease was analyzed in 95 patients admitted to the City Pancreatology Center of the State Budgetary Institution of St. Petersburg Research Institute of Emergency Care named after I.I. Dzhanelidze with a diagnosis of acute pancreatitis in 2022-2024, aged 20-80 years, the time from the first symptoms of the disease is no more than 48 hours. The severity of acute pancreatitis was determined using the rapid assessment scale for the severity of acute pancreatitis of the St. Petersburg Research Institute of Emergency Care named after I.I. Dzhanelidze, distinguishing between mild, moderate and severe degrees. Venous blood was examined on days 1, 3 and 10 from the moment of hospitalization. The number of neutrophilic granulocytes and the granulocyte reactivity index were estimated using flow cytometry, the absolute number of CD14⁺ neutrophils, the content of soluble CD14 receptors and the antimicrobial peptide of granulocytes - soluble α -defensin in the serum. Additionally, the content of the systemic inflammation marker interleukin-6 and bacterial infection marker procalcitonin in the blood was analyzed. Statistical analysis was performed using the StatTech v.4.6.1 program. Local or systemic infectious processes were observed in 57% of patients with acute pancreatitis, ranging from 28% in the edematous form to 83% in the severe form. Three indicators were identified as early markers of bacterial infection in acute pancreatitis: neutrophil granulocyte reactivity, soluble CD14, and soluble defensin.

Keywords: acute pancreatitis, inflammation, infection, neutrophil granulocytes.

1 **1 Введение**

2 Принято считать, что острый панкреатит (ОП) – это первоначально
3 асептическое воспаление поджелудочной железы. Однако экстренно
4 поступающие пациенты с П могут иметь как сопутствующие очаги инфекции,
5 так и ассоциированные с поджелудочной железой. Известно, что
6 преобладающими и немедленно реагирующими эффекторами острого
7 воспаления являются нейтрофильные гранулоциты (НГ) [2,4]. Можно
8 предположить, что реакция гранулоцитов на асептическое или инфекционное
9 воспаление может быть отличной. Нейтрофильные гранулоциты обладают
10 рядом свойств, обуславливающих их участие в патогенезе острого
11 воспаления: богатый набор цитотоксических факторов; высокая
12 чувствительность к всевозможным локальным изменениям гомеостаза;
13 способность накапливаться в очагах поражения и инициировать цепную
14 реакцию с выделением цитотоксических веществ, секретировать
15 биологически активные вещества, активирующие предшественников
16 медиаторов воспаления. Гранулоциты участвуют в реализации
17 иммунокомплексных повреждений тканей и в антителозависимых
18 цитотоксических реакциях [3]. В связи с этим оценка различных
19 характеристик функций нейтрофильных гранулоцитов позволит определить
20 ранние биомаркеры бактериальной инфекции и осуществлять скрининг
21 наличия воспаления, ассоциированного с инфекцией.

22 **Цель исследования** состояла в определении функциональных
23 характеристик нейтрофильных гранулоцитов как ранних биомаркеров
24 инфекционного процесса при остром панкреатите

25 **Материалы и методы.** Проведено обследование и анализ течения
26 заболевания у 95 пациентов, последовательно поступивших в городской
27 панкреатологический центр ГБУ СПб НИИ скорой помощи им. И.И.
28 Джанелидзе с диагнозом острый панкреатит с декабря 2022 года по март 2024
29 года. Критерии включения: возраст 20 - 80 лет, время от первых симптомов
30 заболевания до поступления в стационар не более 48 часов; критерии

31 исключения - наличие гепатитов В и С, ВИЧ, наркозависимости,
32 онкологических и аутоиммунных заболеваний. Тяжесть ОП определяли по
33 шкале первичной экспресс-оценки тяжести острого панкреатита СПб НИИ
34 скорой помощи им. И.И. Джанелидзе [1] с выделением легкой, средней и
35 тяжелой степени. Венозную кровь исследовали в 1, 3 и 10 сутки от момента
36 госпитализации. Оценивали количество гранулоцитов и индекс реактивности
37 гранулоцитов (Neut-RI, **IF**) методом проточной цитометрии (Sysmex XN1000),
38 являющийся компонентом общего клинического анализа крови,
39 относительное и абсолютное количество CD14⁺ нейтрофильных гранулоцитов
40 (CD14⁺НГ) (иммуноцитохимический метод, МКА Dako, система
41 визуализации Novocastra), содержание в сыворотке крови растворимых
42 рецепторов CD14 (sCD14) (иммуноферментный метод (ИФА), Elabscience) и
43 растворимого антимикробного пептида гранулоцитов - растворимого α-
44 дефенсина (HNP 1-3, sDef) (ИФА, Elabscience). Дополнительно анализировали
45 содержание в крови биомаркеров системного воспаления и бактериальной
46 инфекции интерлейкина-6 (**IL-6**) (иммунохемилюминесцентный метод, ECL
47 8000, Lifotronic) и прокальцитонина (иммунохемилюминесцентный метод,
48 Architect i2000, Abbot).

49 Наличие или отсутствие бактериальных локальных и/или системных
50 процессов или осложнений ОП, других осложнений определяли в ходе
51 клинического наблюдения и анализа данных историй болезни. Наличие
52 инфекции, ассоциированной с поджелудочной железой, определяли при
53 анализе данных бактериологического исследования и ДНК-диагностики
54 внутриклеточных инфекционных агентов (CFX96, AmpliSens); наличие
55 бактериемии – по результатам посева крови, наличие очагов инфекции иной
56 локализации – по результатам лучевой диагностики, исследований мочи,
57 бронхиального секрета, мокроты и др.

58 Статистический анализ проведен с помощью программы StatTech v.
59 4.6.1 (ООО "Статтех", Россия). Количественные показатели оценивали на
60 предмет соответствия нормальному распределению (критерии Шапиро-Уилка

61 и Колмогорова-Смирнова), описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и
62 верхнего квартилей (Q1;Q3). Сравнение по количественному показателю
63 выполняли с помощью U-критерия Манна-Уитни, направление и тесноту
64 корреляционной связи между показателями оценивали с помощью
65 коэффициента ранговой корреляции Спирмена. **Прогностическая модель,**
66 **характеризующая зависимость количественной переменной от факторов,**
67 **разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии.** Для оценки
68 диагностической значимости количественных признаков применяли метод
69 анализа ROC-кривых; разделяющее значение количественного признака в
70 точке cut-off определяли по наивысшему значению индекса Юдена. Различия
71 считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

72 **Результаты и обсуждение.** Общая характеристика больных, частота
73 инфекционных событий, тяжесть и исход заболевания представлены в таблице
74 1. Анализ частоты выявления очаговой или системной инфекции показал, что
75 количество их ассоциировано с тяжестью острого панкреатита (умеренная
76 теснота связи $r=0,342$, $p=0,007$).

77 Представленные в таблице сведения подтверждают, что лечение острого
78 деструктивного панкреатита остается актуальной проблемой, прежде всего
79 ОП тяжелой степени, которые сопровождаются высокой летальностью и
80 развиваются преимущественно у лиц молодого и среднего возраста [7,8].

81 Результаты анализа функциональной активности нейтрофильных
82 гранулоцитов представлены в таблице 2.

83 При сравнении количества НГ мы наблюдали статистически значимые
84 различия между показателями у пациентов с отсутствием или наличием
85 инфекции только на 10 сутки после поступления в стационар ($p = 0,012$, U-
86 критерий Манна–Уитни) (табл.2). В этой точке количество НГ приобретало
87 статистическую значимость как предиктор инфекционных осложнений (AUC
88 $= 0,694$; 95% ДИ: $0,557 - 0,830$, $p = 0,012$) с пороговым значением количества
89 НГ в точке cut-off $8,2 \times 10^9$ /л. Наличие инфекции прогнозировалось при
90 количестве гранулоцитов выше данной величины или равном ей.

91 Чувствительность и специфичность прогностической модели составили 58,1%
92 и 88,5%, соответственно.

93 Анализ реактивности нейтрофильных гранулоцитов (Neut-RI),
94 определяемой по уровню хемилюминесценции НГ, показал, что во все сроки
95 наблюдения более высокие значения показателя **выявили у** больных с
96 наличием очагов инфекции или сепсиса ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,003$
97 соответственно) (U–критерий Манна–Уитни, U–критерий Манна–Уитни и t–
98 критерий Стьюдента) (табл. 2). Пороговое значение реактивности
99 нейтрофилов в точке cut-off в 1 сутки госпитализации составило 49,1 IF с
100 чувствительностью 62,5% и специфичностью 67,6%.

101 CD14 представляет собой рецептор, закрепленный на
102 гликозилфосфатидилинозитоле (GPI), который служит корецептором для
103 нескольких Toll-подобных рецепторов (TLR) как на поверхности клетки, так и
104 в эндосомальном компартменте. CD14 может экспрессироваться клетками как
105 гемопоэтического, так и негемопоэтического происхождения в виде рецептора
106 клеточной мембраны или секретируемого белка [3,9]. Большая часть
107 доступной информации касается роли CD14 как корецептора,
108 взаимодействующего с TLR4 и облегчающего клеточные реакции на низкие
109 дозы липополисахарида (ЛПС). CD14 вместе с TLR4 и MD-2 образует
110 мультирецепторный комплекс, который распознаёт липополисахариды на
111 клеточной мембране. Важная защитная роль CD14 была установлена при
112 некоторых формах кишечных инфекций, в то время как при лёгочных
113 инфекциях были описаны как положительные, так и отрицательные эффекты
114 в зависимости от возбудителя [9]. Возможно, исследование как мембранного
115 рецептора CD14, так и растворимой его формы (sCD14) откроет новое в
116 патогенезе острого панкреатита.

117 При оценке количества $CD14^+НГ \times 10^9/л$ в крови в зависимости от
118 наличия или отсутствия инфекционных осложнений были выявлены
119 существенные различия ($p = 0,002$) только на 10 сутки от начала заболевания
120 (U–критерий Манна–Уитни) (табл.2). Полученная модель приобрела

121 высокую статистическую значимость (площадь под ROC-кривой $0,745 \pm 0,068$
122 с 95% ДИ: $0,612 - 0,878$; $p = 0,002$). Пороговое значение количества CD14⁺НГ
123 в точке cut-off составило $2,49 \times 10^9$ /л для риска развития инфекции.
124 Чувствительность и специфичность модели составили 65,4% и 85,7%,
125 соответственно. Также на 10 сутки наблюдения количество CD14⁺НГ значимо
126 коррелировало с исходом заболевания по критерию «выжил-умер» ($p = 0,034$,
127 коэффициент Спирмена).

128 В ходе исследования содержания в сыворотке крови растворимого
129 CD14(sCD14) в 1-е ($p = 0,004$) и 3-и ($p = 0,044$) сутки заболевания были
130 выявлены статистически значимые различия показателя у больных с
131 отсутствием или наличием бактериальной инфекции. Площадь под ROC-
132 кривой составила $0,724 \pm 0,068$ с 95% ДИ $0,590 - 0,858$; полученная модель
133 была статистически значимой ($p = 0,004$). Пороговое значение sCD14 в точке
134 cut-off составило 3,28 мкг/мл, чувствительность 70,4% и специфичность
135 69,0%.

136 Нейтрофильные гранулоциты при острых и хронических
137 воспалительных процессах быстро мигрируют в очаги воспаления, в
138 регионарные лимфатические узлы и селезёнку, где они секретируют
139 биологически активные вещества, обладающие антимикробными,
140 противогрибковыми и противовирусными свойствами, а также способные
141 модулировать функции В- и Т-лимфоцитов [6], реакции гомеостаза при
142 патологических процессах [5]. К числу таких факторов, секретируемых
143 гранулоцитами, относятся дефенсины. При анализе содержания в крови
144 растворимого дефенсина человека были установлены статистически значимые
145 различия концентраций пептида у пациентов с наличием или отсутствием
146 бактериальной инфекции в 1, 3 и 10 сутки наблюдения ($p = 0,014$, $p = 0,007$, p
147 $= 0,012$ соответственно). Пороговое значение показателя в точке cut-off для
148 инфекции 28,4 нг/мл, чувствительность 58,3%, специфичность 59,5%.
149 Площадь под ROC-кривой составила $0,667 \pm 0,063$ с 95% ДИ: $0,542 - 0,791$.
150 Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,014$).

151 **Выводы.** 1. Тяжесть острого панкреатита связана с наличием очаговой
152 и/или системной бактериальной инфекции. 2. Показатели, отражающие
153 воспалительную активность нейтрофильных гранулоцитов - реактивность
154 гранулоцитов (Neut-RI), уровни растворимых дефенсина NHP1 и CD14, -
155 позволяют в первые часы от момента поступления пациента в стационар
156 определить наличие и/или риск развития локальной или системной
157 бактериальной инфекции. 3. Показатель реактивности гранулоцитов (Neut-RI)
158 является доступным экспресс-тестом для выявления инфекционного
159 компонента воспаления при остром панкреатите.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Общая характеристика больных с острым панкреатитом различной степени тяжести.

Table 1. General characteristics of patients with acute pancreatitis of varying severity.

Группы больных Groups of patients	Количество Quantity	Возраст (годы) Age (years)	Индекс коморбидности (баллы) Comorbidity index (points)	Наличие очагов инфекции или сепсиса The presence of foci of infection or sepsis	Исход Issue	
					Выжили They survived	Умерли They died
	n	Me(Q1;Q3)	Me(Q1;Q3)	n, %	n, %	n, %
Легкой степени Mild degree	32	60 (43;71)	3(2;5)	9(28%)	32 (100%)	0
Средне-тяжелый Medium-heavy	25	44 (39;66)	3(2;4)	17(68%)	25 (100%)	0
Тяжелый Heavy	39	41 (36;50)	4(2;6)	33(85%)	25 (64%)	14 (36%)
Всего	95	47 (36;51)	3(2;5)	54(57%)	81 (83%)	14 (17%)

Only						
------	--	--	--	--	--	--

Примечание: в группе больных с ОДП средней тяжести развился сепсис у 1 больного, в группе больных с тяжелым ОДП – у 17 (44%).

Note: in the group with moderate AP, sepsis developed in 1 patient, in the group with severe AP – in 17 patients (44%).

Таблица 2. Функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов крови пациентов с острым панкреатитом различной тяжести.

Table 2. Functional activity of neutrophil granulocytes in the blood of patients with acute pancreatitis of varying severity.

Показатели/ Indicators	Сроки наблюдения (дни) Observation period (days)	Категории / Categories		P
		Отсутствие инфекции / No infection	Наличие инфекции / The presence of infection	
		Me(Q1;Q3) M ± SD (95% CI)	Me(Q1;Q3) M ± SD (95% CI)	
Количество НГ 2,7(2,2;3,1) 10 ⁹ /л Number of NG 2,7(2,2;3,1) 10 ⁹ /l	1	11,2 (7,9;15,3) n=42	11,4(8,8;14,1) n=48	0,821
	3	7,0(4,0;11,0) n=38	8,8(5,0;11,5) n=32	0,260
	10	5,1(3,9;7,3) n=26	9,6(4,6;14,6) n=31	0,012*
Реактивность НГ (Neut-RI) 44,8(42,1;45,7) ИФ Granulocyte reactivity (Neut-RI) 44,8(42,1;45,7) IF	1	47,90(45,6;49,9) n=37	51,25(48,7;57,12) n=40	<0,001*
	3	47,6(45,3;49,15) n=35	55,75(49,62;65,22) n=44	<0,001*
	10	47,13±2,67 (95% ДИ 46,1-48,2) n=26	50,47±4,72 (95% ДИ 48,6-52,3) n=28	<0,003*
CD14 ⁺ НГ 1,2(0,5;1,4) 10 ⁹ /л	1	3,33(2,17;4,56) n=37	3,61(2,72;4,96) n=33	0,356

CD14 ⁺ NG 1,2(0,5;1,4) 10 ⁹ /l	3	2,17(1,23;3,0) n=39	2,68(1,78;5,04) n=39	0,100
	10	1,33 (0,71;2,17) n=28	3,22(1,24;5,4) n=26	0,002*
sCD14 1,14(1,14; 1,16) МКГ/МЛ sCD14 1,14(1,14; 1,16) mcg/ml	1	2,9(1,82;3,77) n=29	3,82(3,04;5,38) n=27	0,004*
	3	3,58(2,16;5,69) n=31	4,74(3,51;6,82) n=35	0,044*
	10	3,49±2,29 (2,48- 4,50) n=22	4,5±2,35 (3,46- 5,54) n=22	0,157
sDef 5,4(3,7;6,7) НГ/МЛ sDef 5,4(3,7;6,7) ng/ml	1	19,5(7,4;36,2) n=37	43,7(19,4;102,2) n=36	0,014*
	3	15,8(7,3;31,4) n=36	36,1(22,1;71,4) n=36	0,007*
	9-10	10,4(5,0;33,4) n=26	46,3(16,6;111,3) n=30	0,012*

Примечания: * - различия между показателями у больных с отсутствием или наличием инфекции в течение госпитализации значимы (p<0,05).

* – The differences between the indicators in patients with absence or presence of infection during hospitalization are significant (p<0.05)

ИФ – интенсивность флюоресценции

IF - fluorescence intensity

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Пивоварова Людмила Павловна – доктор медицинских наук, руководитель
отдела лабораторной диагностики;

адрес: 192242, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д.3;

факс: 8(812) 84-46-46;

телефон: 8(812)384-46-68;

e-mail: olga.ariskina@mail.ru

Pivovarova Ludmila Pavlovna – MDDM Head, Laboratory Diagnostics
Department;

address: 192242, Russia, St. Petersburg, Budapestkaya str., 3;

fax: 8(812) 84-46-46;

telephone: 8(812)384-46-68;

e-mail: olga.ariskina@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах

Арискина Ольга Борисовна – кандидат биологических наук, научный
сотрудник отдела лабораторной диагностики;

Ariskina Olga Borisovna - PhD (Biology), Researcher Associate, Laboratory
Diagnostics Department;

Осипова Ирина Викторовна – кандидат медицинских наук, старший
научный сотрудник отдела лабораторной диагностики;

Osipova Irina Viktorovna – MD PhD Senior Researcher Associate, Laboratory
Diagnostics Department;

Демко Андрей Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор,
заместитель директора по научной работе, руководитель отдела
гепатохирургии;

Demko Andrey Evgenievich – MDDM Professor, Deputy Director for Research,
Head of Hepatosurgery Department;

Рысева Анастасия Алексеевна - врач клинической лабораторной
диагностики лаборатории иммунологии;

Ryseva Anastasia Alekseevna – MD, clinical laboratory Clinical Laboratory
Diagnostics Doctor, Immunology Laboratory;

Громов Михаил Иванович - доктор медицинских наук, руководитель отдела
эфферентной терапии;

Gromov Mikhail Ivanovich - MDDM Head of the Department of Efferent Therapy;

Малькова Виктория Михайловна - врач – хирург, младший научный
сотрудник отдела гепатохирургии;

Malkova Victoria Mikhailovna - MD Surgeon, Junior Researcher, Department of Hepatosurgery;

Маркелова Елена Валерьевна - врач клинической лабораторной диагностики клинико-диагностической лаборатории;

Markelova Elena Valerievna - MD, clinical laboratory diagnostics of the clinical diagnostic laboratory.

Блок 3. Метаданные статьи

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ
ГРАНУЛОЦИТОВ КАК РАННИЙ МАРКЕР ИНФЕКЦИОННОГО
ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ
FUNCTIONAL ACTIVITY OF NEUTROPHIL GRANULOCYTES AS AN
EARLY MARKER OF INFECTIOUS INFLAMMATION IN ACUTE
PANCREATITIS

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ГРАНУЛОЦИТОВ
FUNCTIONAL ACTIVITY OF GRANULOCYTES

Ключевые слова: острый панкреатит, воспаление, инфекция, нейтрофильные гранулоциты.

Keywords: acute pancreatitis, inflammation, infection, neutrophil granulocytes.

Иммунологические чтения в Челябинске.

Количество страниц текста – 4,

Количество таблиц – 2,

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	<p>Багненко С.Ф., Толстой А.Д., Краснорогов В.Б., Курыгин А.А., Гринев М.В., Лапшин В.Н., Гольцов В.Р. Острый панкреатит (Протоколы диагностики и лечения) // Анналы хирургической гепатологии. – 2006, Т.11, №1. – С. 60-66.</p>	<p>Bagnenko S.F., Tolstoy A.D., Krasnorogov V.B., Kurygin A.A., Grinev M.V., Lapshin V.N., Goltsov V.R. Acute pancreatitis (Diagnostic and treatment protocols) // Annals of surgical hepatology. - 2006, Vol.11, No.1. - P. 60-66.</p>	<p>ISSN: 1995-5464 eISSN: 2408-9524</p>
2	<p>Савченко А. А., Кудлай Д. А., Кудрявцев И. В., Каспаров Э. В., Головкин А. С., Продеус А. П., Борисов А. Г. Технологии диагностики и коррекции иммунометаболических нарушений. Клиническая иммунология для практических врачей.- Красноярск: АС-КИТ, 2023.</p>	<p>Savchenko A. A., Kudlai D. A., Kudryavtsev I. V., Kasparov E. V., Golovkin A. S., Prodeus A. P., Borisov A. G. Technologies for diagnostics and correction of immunometabolic disorders. Clinical immunology for practicing physicians. - Krasnoyarsk: AS-KIT, 2023.</p>	<p>ISBN 978-5-6050478-1-0</p>
	<p>Савченко А.А., Борисов А.Г., Здзитовецкий Д.Э., Кудрявцев И.В., Медведев А.Ю., Мошев А.В., Гвоздев И.И. Фенотипический состав и функциональная активность моноцитов у больных острым панкреатитом // Медицинская</p>	<p>Savchenko A.A., Borisov A.G., Zdzitovetsky D.E., Kudryavtsev I.V., Medvedev A.Yu., Moshev A.V., Gvozdev I.I. Phenotypic composition and functional activity of monocytes in patients with acute pancreatitis //</p>	

3	<p>иммунология, 2017. Т. 19, № 1. С. 45-54.</p> <p>Муратова Т.А., Аль-Кубайси Ш.С., Ларькова Е.С., Сайгина О.А., Леонтьев А.А., Калабкин Е.А., Летин А.В., Морозов В.В. Активности нейтрофильных гранулоцитов при остром панкреатите различной тяжести / Современные проблемы науки и образования. 2019. № 6.- С.167-180.</p>	<p>Medical Immunology, 2017. Vol. 19, No. 1. P. 45-54.</p> <p>Muratova T.A., Al-Kubaysi Sh.S., Larkova E.S., Saygina O.A., Leontyev A.A., Kalabkin E.A., Letin A.V., Morozov V.V. Activities of neutrophilic granulocytes in acute pancreatitis of varying severity / Modern problems of science and education. 2019. No. 6.-P.167-180.</p>	<p>doi: 10.15789/1563-0625-2017-1-45-54 DOI: http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2017-1-45-54</p>
4	<p>Потапнев М.П., Гущина Л.М., Мороз Л.А. Фенотипическая и функциональная гетерогенность субпопуляций нейтрофилов в норме и при патологии. Иммунология. 2019; 40 (5): С.10.</p> <p>Costa S., Bevilacqua D., Cassatella M. A., Scapini P. Recent advances on the</p>	<p>Potapnev M.P., Gushchina L.M., Moroz L.A. Phenotypic and functional heterogeneity of neutrophil subpopulations in norm and pathology. Immunology. 2019; 40 (5):</p>	<p>URL: (https://science-education.ru/ru/article/view?id=29418). ://doi.org/10.17513/spno.29418</p>

5	<p>crosstalk between neutrophils and B or T lymphocytes. <i>Immunology</i>, 156, 23–32.</p> <p>Malheiro F.; Ângelo-Dias M.; Lopes T.; Martins C.G.; Borrego L.M. Cytokine Dynamics in Acute Pancreatitis: The Quest for Biomarkers from Acute Disease to Disease Resolution. <i>J. Clin. Med.</i> 2024, 13, 2287.</p>		<p>https://doi.org/10.3389/fcimb.2013.00032</p> <p>doi: 10.24411/0206-4952-2019-15010.</p>
6	<p>Nieminen A., Maksimow M., Mentula P., Kyhälä L., Kylänpää L., Puolakkainen P., Kemppainen E., Repo H., Salmi M.. Circulating cytokines in predicting development of severe acute pancreatitis / <i>Critical Care</i> .2014 18:R104.</p> <p>Zanoni I. , Granucci F. The role of CD14 in protecting the body from infections and in regulating metabolism. <i>Front.</i></p>		<p>doi: 10.1155/2019/8968943.</p>

7	Cell. Infect. Microbiol. , July 24, 2013, 3-32.		https://doi.org/10.3390/jcm13082287
8			doi:10.1186/cc13885
9			PMID: 34571026 DOI: 10.1053/j.gastro.2021.09.043

--	--	--	--