

ПОЗИТИВНАЯ МОДИФИКАЦИЯ ЭФФЕКТОРНЫХ ФУНКЦИЙ И СУБПОПУЛЯЦИЙ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺ И CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺ ПОД ВЛИЯНИЕМ АРГИНИЛ- α -АСПАРТИЛ-ЛИЗИЛ-ВАЛИЛ-ТИРОЗИЛ-АРГИНИНА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ *IN VITRO* У ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ИММУНОСТАРЕНИИ

Ковалева С. В.¹,
Поезжаев Е. А.¹,
Тетерин Ю. В.¹,
Пиктурно С. Н.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства Здравоохранения Российской Федерации, г. Краснодар, Россия.

POSITIVE MODIFICATION OF EFFECTOR FUNCTIONS AND SUBSETS OF NEUTROPHILIC GRANULOCYTES CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺ AND CD64⁻CD32⁺CD16⁺CD11b⁺ UNDER THE INFLUENCE OF ARGINYL- α -ASPARTYL-LYSYL-VALYL-TYROSYL-ARGININE IN AN *IN VITRO* EXPERIMENT IN IMMUNOCOMPROMISED PATIENTS WITH IMMUNOSENESCENCE

Kovaleva S. V. ^a,
Poezzhaev E. A. ^a,
Teterin Y. V. ^a,
Pikturno S. N. ^a

^a Federal State Budgetary Institution of Higher Professional Education «Kuban State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnodar, Russia.

Резюме

Увеличение доли лиц пожилого и старческого возраста в человеческой популяции обуславливает актуальность проблемы возраст-ассоциированных заболеваний, в возникновении которых важнейшую роль играет иммуностарение. Нейтрофильные гранулоциты (НГ) в значительной мере подвержены данному процессу, что требует изучения изменений их функционирования при иммуностарении и разработки методов экспериментальной коррекции дисфункций НГ.

Цель: уточнить характер дисфункций НГ при иммуностарении и оценить эффект влияния синтетического тимического гексапептида (ГП) на эффекторные функции и субпопуляции $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ НГ и $CD64^-CD32^+CD16^+CD11b^+$ НГ у лиц пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы. Исследованы 15 иммунокомпрометированных пациентов 60-78 лет с ХОБЛ с затяжными и частыми обострениями (ГИ1) и 30 условно-здоровых добровольцев 60-74 лет (ГС): субпопуляции НГ(%), экспрессирующие рецепторы CD64, CD32, CD16, CD11b, плотность экспрессии данных рецепторов (MFI), фагоцитарная и микробицидная функции НГ в интактной периферической крови (ГИ1) и после инкубации с ГП (10^{-6} г/л) в течение 60 минут при $T 37^{\circ}C$ (ГИ1a).

Результаты. Выявлено увеличение содержания субпопуляции $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ НГ и уменьшение содержания субпопуляции $CD64^-CD32^+CD16^+CD11b^+$ НГ в ГИ1 по отношению к ГС, повышение плотности экспрессии CD16 и снижение плотности экспрессии CD11b на НГ обеих субпопуляций. Кроме того, определяется нарушение фагоцитарной и NADPH-оксидазной активности НГ в ГИ1.

Под влиянием ГП отмечаются высокая величина эффекта по снижению содержания $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ НГ и повышению содержания $CD64^-CD32^+CD16^+CD11b^+$ НГ, повышению MFI CD11b на НГ обеих субпопуляций, переваривающей активности, стимулированной NADPH-оксидазной активности; средняя величина эффекта - снижение MFI CD16 и повышение активно фагоцитирующих НГ; низкая величина эффекта в отношении параметров, характеризующих процессы поглощения и спонтанной NADPH-оксидазной активности НГ.

Заключение. Показана позитивная модификация функционирования НГ под влиянием ГП в эксперименте *in vitro* у иммунокомпрометированных пациентов при иммуностарении.

Ключевые слова: иммуностарение, хроническая обструктивная болезнь легких, иммунокомпрометированность, нейтрофильные гранулоциты, иммунокоррекция, гексапептид.

Abstract

The increasing proportion of elderly and senile individuals in the human population determines the relevance of the problem of age-associated diseases, in the occurrence of which immunosenescence plays a key role. Neutrophil granulocytes (NG) are largely susceptible to this process, which requires studying changes in their functioning during immunosenescence and developing methods for experimental correction of NG dysfunctions.

Objective: to clarify the nature of NG dysfunctions during immunosenescence and to evaluate the effect of synthetic thymic hexapeptide (HP) on the effector functions and CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺ and CD64⁻CD32⁺CD16⁺CD11b⁺ subsets of NG in elderly and senile individuals.

Materials and methods. The study involved 15 immunocompromised patients aged 60-78 years with COPD with prolonged and frequent exacerbations (SG1) and 30 conditionally healthy volunteers aged 60-74 years (CG): NG subsets (%) expression of CD64, CD32, CD16, CD11b receptors, the expression density of these receptors (MFI), phagocytic and microbicidal functions of NG in intact peripheral blood (SG1) and after incubation with GP (10⁻⁶ g/l) for 60 minutes at T 37°C (SG1a).

Results. An increase in the content of CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺NG subset and a decrease in the content of the CD64⁻CD32⁺CD16⁺CD11b⁺ NG subset in SG1 in comparison to CG, an increase in the density of CD16 expression and a decrease in the density of CD11b expression on NG of both subsets were revealed. In addition, an impairment in the phagocytic and NADPH-oxidase activity of NG in SG1 is determined. Under the influence of HP, a large effect size of a decrease in the content of CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺ NG and an increase in the content of CD64⁻CD32⁺CD16⁺CD11b⁺ NG, an increase in the MFI of CD11b on NG of both subsets, digestive activity, stimulated NADPH oxidase activity; the average effect size of a decrease in the MFI CD16 and an increase in actively phagocytosing NG; low effect size in relation to the parameters characterizing the processes of absorption and spontaneous NADPH-oxidase activity of NG are noted.

Conclusion. Positive modification of NG functioning under the influence of GP was shown in an *in vitro* experiment in immunocompromised patients with immunosenescence.

Keywords: immunosenescence, chronic obstructive pulmonary disease, immunocompromise. neutrophilic granulocytes, immunocorrection, hexapeptide.

1 Введение

Неуклонное увеличение доли лиц пожилого и старческого возраста в человеческой популяции делает все более актуальной проблему профилактики, диагностики и лечения возраст-ассоциированных заболеваний и гериатрических синдромов, обуславливающих снижение качества жизни, способности к самообслуживанию и сокращение продолжительности жизни [7]. Известно, что одним из главных факторов, приводящих к старению и определяющих его характер, является возрастное изменение функционирования клеток и органов иммунной системы – иммуностарение. При этом оно может быть успешным (физиологическим) и характеризоваться высокой степенью адаптации иммунной системы к возраст-ассоциированным изменениям, и патологическим, приводящем к возникновению вторичного иммунодефицита, который обуславливает развитие и утяжеляет течение возраст-ассоциированных заболеваний [3]. Одними из эффекторных клеток врожденного иммунитета являются нейтрофильные гранулоциты (НГ), претерпевающие значительные изменения в процессе старения. Так, известно, что с возрастом нарушаются эффекторные функции НГ [9]. Однако сведения о характере наблюдаемых изменений остаются противоречивыми и не позволяют судить о вариантах их дисфункций при иммуностарении. Кроме того, достаточно слабо изучен характер возможных фенотипических изменений НГ, ассоциированных с пожилым и старческим возрастом, что затрудняет поиск возможных точек приложения для фармакологического воздействия, направленного на коррекцию дисфункций НГ при иммуностарении. Именно поэтому является актуальным уточнение вариантов изменений функционирования НГ, связанных с иммуностарением, выявление потенциальных мишеней для иммунотерапевтического воздействия и исследование возможностей коррекции возникших дисфункций НГ в системе *in vitro*, что послужит экспериментальной моделью и обоснованием для последующих клинических исследований терапевтической эффективности иммунотропных лекарственных препаратов при иммуностарении.

В свете изложенного представляется перспективным ремоделирование дисфункций НГ при иммуностарении синтетическим тимическим гексапептидом аргинил- α -аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинином (ГП), представляющим собой структурный аналог активного центра тимопоэтина. ГП оказывает плеiotропное действие на различные клетки иммунной системы [1]. Подобно тимопоэтину, ГП взаимодействует с HLA-DR и никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами (nAChRs) нейронального типа на поверхности НГ, что модулирует их функциональную активность [10]. Кроме того, ГП обладает антиоксидантным эффектом [2], что является несомненным преимуществом для его применения у лиц пожилого и старческого возраста, так как известно, что одним из механизмов старения является оксидативный стресс [6].

Цель исследования – уточнить характер дисфункций нейтрофильных гранулоцитов при иммуностарении и оценить эффект влияния синтетического тимического гексапептида на эффекторные функции и субпопуляции нейтрофильных гранулоцитов $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ и $CD64^-CD32^+CD16^+CD11b^+$ у лиц пожилого и старческого возраста.

2 Материалы и методы

В исследование были включены 15 иммунокомпрометированных пациентов в возрасте 60-78 лет с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с затяжными и частыми обострениями – 2-3 раза в год (группа исследования 1, ГИ1), а также 30 условно-здоровых добровольцев в возрасте 60-74 лет (группа сравнения, ГС). Проведено комплексное тестирование системы нейтрофильных гранулоцитов периферической крови каждого исследуемого. Определялось процентное содержание субпопуляций НГ, одновременно экспрессирующих рецепторы $CD64$, $CD32$, $CD16$, $CD11b$, отвечающие за реализацию адгезии, фагоцитоза, дегрануляции: $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$, $CD64^-CD32^+CD16^+CD11b^+$. Плотность экспрессии изучаемых рецепторов оценивалась по значению среднего индекса флуоресценции (Mean fluorescence index, MFI).

Исследование фагоцитарной активности НГ включало в себя оценку процентного количества активно фагоцитирующих НГ (%ФАН), поглотительной способности НГ (фагоцитарное число (ФЧ), фагоцитарный индекс (ФИ)), переваривающей способности НГ (процент переваривания (%П), индекс переваривания (ИП)).

$NADPH$ -оксидазная активность НГ оценивалась путем подсчета клеток с восстановленным формазаном на 100 НГ в спонтанном и стимулированном (индукция лабораторным штаммом №209 *St. aureus*) NBT-тесте (%ФПКсп, %ФПКст) и расчета коэффициента мобилизации (КМ), определяемого как отношение %ФПКст к %ФПКсп. Изучаемые параметры функционирования НГ в группе исследования определялись в интактной крови – ГИ1, а также после инкубации в течение 60 минут при температуре 37°C с ГП (10^{-6} г/л) – ГИ1а.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью компьютерной программы Microsoft Excel 2016 и свободной программной среды вычислений R (v. 4.2.2). Количественные показатели проверялись на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка. Так как исследуемые данные не были нормально распределены, они представлены в виде медианы с верхним и нижним квартилями (Me (Q1-Q3)), а для сравнения количественных показателей в исследуемых выборочных совокупностях были использованы методы непараметрической статистики: U-критерий Манна-Уитни для сравнения независимых выборок и W-критерий Вилкоксона для сравнения зависимых

выборок. Для корректировки значения p с учетом множественных сравнений был применен контроль частоты ложных обнаружений по процедуре Бенджамини-Иекутиели. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Кроме того, была оценена величина эффекта с помощью вычисления коэффициента ранговой бисериальной корреляции для связанных выборок. При его значении, равном 0, констатировалось отсутствие эффекта, значениях 0,1-0,3 величина эффекта оценивалась как низкая, 0,31-0,5 – как средняя, более 0,5 – как высокая.

3 Результаты и обсуждение

В результате изучения экспрессии рецепторов CD64, CD32, CD16, CD11b на НГ были выявлены две субпопуляции НГ: CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺ и CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺. Содержание субпопуляции CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺НГ – мажорной, так как количество именно этой субпопуляции преобладает в ГС (94,34 (89,61-95,95)%), в ГИ составляет 81 (62,81-88,75)% , что статистически значимо ниже ($p=0,0059$), чем в ГС. Содержание субпопуляции CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺НГ – минорной, присутствующей в минимальных количествах в ГС (1,15 (0,65-3,1)%), в ГИ было статистически значимо выше, чем в ГС – 10 (5,8-31,3)% ($p=0,0012$). Данные изменения соотношения субпопуляций НГ указывают на активацию НГ в условиях бактериальной инфекции. При этом характерна более высокая плотность экспрессии CD16 как в мажорной субпопуляции НГ (74,1 (58,25-79,25 против 33,6 (9,97-45,4) в ГС, $p=0,006$), так и в минорной субпопуляции НГ (91,6 (68,25-98,45) против 28,4 (13,7-65,44) в ГС, $p=0,0048$). С одной стороны, это свидетельствует о повышенной цитотоксической активности НГ [4], что может служить компенсаторным изменением в ответ на сниженную фагоцитарную функцию, а, с другой стороны, плотность экспрессии CD16 положительно коррелирует со степенью зрелости НГ, и ее повышение в совокупности со снижением плотности экспрессии CD62L указывает на старение НГ [8].

Кроме того, в ГИ отмечается более низкая плотность экспрессии CD11b в обеих субпопуляциях НГ: в мажорной субпопуляции – 12,6 (10,8-14,78) против 32,3 (23,55-38,85) в ГС ($p=0,0019$), в минорной субпопуляции – 15,3 (13,15-16,55) против 31,1 (23,95-42,1) в ГС ($p=0,0004$), что свидетельствует о нарушении способности НГ к хемотаксису, миграции, адгезии, а при совместной работе с другими рецепторами к фагоцитозу и антителозависимой клеточной цитотоксичности, что в совокупности приводит к дисрегуляции функциональной активности НГ [5].

Показатели фагоцитарной активности НГ пациентов ГИ1 также демонстрируют значительные изменения по сравнению с ГС. Так, выявлено статистически значимое снижение %ФАН (49 (38-58)%, $p=0,006$), фагоцитарного числа (3,19 (2,28-3,43), $p=0,0025$), фагоцитарного индекса (1,26 (0,96-2,05), $p=0,0002$), процента переваривания (34 (24,59-44,67)%, $p=0,0029$)

и индекса переваривания (0,45 (0,4-0,6), $p=0,0009$) у пациентов ГИ относительно ГС (65 (62-79,5)%; 6,3 (4,5-6,7); 4,026 (3,538-4,241); 58 (51,5-63)%; 2,28 (2,02-2,45), соответственно), что свидетельствует о нарушении как поглотительной, так и переваривающей способности НГ в ГИ1.

При этом показатели NADPH-оксидазной активности НГ в ГИ соответствуют уровню, отмечаемому в ГС. Так, %ФПКсп в ГИ (3 (1-8)%) по сравнению с ГС (3 (2-3,25)%) статистически значимо не отличался ($p=1,00$), в отношении %ФПКст была отмечена статистически не значимая ($p=0,397$) тенденция к повышению в ГИ1 (10 (4-42)%) по сравнению с ГС (5 (2,75-6)%), коэффициент мобилизации в ГИ1 (2,94 (1,25-4,33)) также статистически значимо не отличался ($p=0,5516$) от показателя ГС (1,55 (1,3-1,925)), что, учитывая наличие признаков бактериальной инфекции, говорит о неадекватном ответе микробицидных систем НГ и нарушении продукции активных форм кислорода, отсутствии резервного мобилизационного потенциала.

После инкубации с ГП процентное содержание мажорной субпопуляции НГ в ГИ1а повысилось ($p=0,0492$, $r_{tb}=0,73$ (95% ДИ: от 0,42 до 1,00)) и составило 93,56 (81,19-95)%, статистически значимо не отличаясь от показателя ГС ($p=0,756$). Процентное содержание минорной субпопуляции НГ после инкубации снизилось с высокой величиной эффекта ($r_{tb}=0,63$ (95% ДИ: от 0,26 до 1,00), $p=0,1198$) и соответствовало уровню ГС ($p=0,066$), что указывает на позитивный эффект в виде изменения соотношения субпопуляций НГ под действием ГП в сторону преобладания мажорной субпопуляции НГ, как и в ГС.

Кроме того, в ГИ1а отмечалась высокая величина эффекта – повышение плотности экспрессии CD11b на НГ субпопуляции CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺ (14,78 (12,62-17,16), $p=0,2273$, $r_{tb}=0,6$ (95% ДИ: от 0,21 до 1,00)) и субпопуляции CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺ НГ (18,1 (11,49-19,11), $p=0,3408$, $r_{tb}=0,56$ (95% ДИ: от 0,15 до 1,00)), которое, однако, не достигло уровней ГС.

Также выявлено статистически не значимое снижение MFI CD16 в ГИ1а со средней величиной эффекта как на НГ субпопуляции CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺ (69,50 (56,50-75,95), $p=0,7841$, $r_{tb}=0,33$ (95% ДИ: от -0,14 до 1,00)), так и на НГ субпопуляции CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺ (82,80 (65,75-90,55), $p=0,614$, $r_{tb}=0,38$ (95% ДИ: от -0,08 до 1,00)).

Важно отметить, что инкубация с ГП способствовала частичному восстановлению фагоцитарной функции НГ, о чем свидетельствует статистически значимое выраженное повышение переваривающей способности НГ: %П (60 (56,95-64,24)%, $p=0,0049$, $r_{tb}=0,96$ (95% ДИ от 0,88 до 1)) и ИП (0,96 (0,8-1,29), $p=0,004$, $r_{tb}=0,98$ (95% ДИ от 0,94 до 1)). При этом повышение %ФАН (50 (47-65)%, $p=0,6366$, $r_{tb}=0,4$ (95% ДИ от -0,1 до 1)) имело

среднюю степень выраженности эффекта, а повышение ФЧ (3,39 (2,65-4,26), $p=1,00$, $r_{\text{fb}}=0,25$ (95% ДИ от -0,25 до 1)) и ФИ (1,51 (1,35-2,59), $p=1,00$, $r_{\text{fb}}=0,25$ (95% ДИ от -0,25 до 1)) имело низкую величину и не являлось статистически значимым, что может быть обусловлено сохраняющимся нарушением процессов захвата бактериального антигена у пациентов ГИ1а.

Инкубация с ГП не привела к существенным изменениям NADPH-оксидазной активности НГ в спонтанном NBT-тесте, на что указывает отсутствие статистически значимых различий между %ФПКсп в ГИ1 до (3 (1-8)%) и после инкубации (8 (1-10)%, $p=1,00$, $r_{\text{fb}}=0,22$ (95% ДИ: от 0,28 до 1,00)). Однако, под влиянием ГП NADPH-оксидазную активность НГ в ответ на стимуляцию улучшилась, о чем говорит высокая величина повышения %ФПКст в ГИ1а (19 (12-58)%, $p=0,4817$, $r_{\text{fb}}=0,5$ (95% ДИ от 0,03 до 1,00)) и наметилась тенденция к восстановлению резервного микробицидного потенциала.

4 Заключение

Таким образом, у иммунокомпрометированных пациентов пожилого и старческого возраста с ХОБЛ выявлено изменение соотношения субпопуляций НГ, выражающееся в увеличении доли минорной субпопуляции $\text{CD64}^+\text{CD32}^+\text{CD16}^+\text{CD11b}^+$ НГ, свидетельствующей о наличии бактериальной инфекции и неблагоприятном течении ХОБЛ с частым рецидивированием и затяжным течением вследствие отсутствия современного клиренса бактериальных антигенов и поддержания воспалительного процесса. Фенотипические изменения субпопуляций НГ $\text{CD64}^+\text{CD32}^+\text{CD16}^+\text{CD11b}^+$ и $\text{CD64}^-\text{CD32}^+\text{CD16}^+\text{CD11b}^+$ ассоциированы с повышением плотности экспрессии CD16 – рецептора, увеличение экспрессии которого может свидетельствовать об активации клеток и в то же время быть признаком зрелости НГ, а также снижением плотности экспрессии CD11b. Перераспределение экспрессии поверхностных мембранных рецепторов на НГ существенно влияет на функциональный эффекторный потенциал НГ, снижая фагоцитарную и микробицидную функции у пациентов с ХОБЛ. При оценке величины эффекта влияния ГП в системе *in vitro* на НГ отмечалась высокая величина эффекта - повышение содержания мажорной субпопуляции НГ и снижение содержания минорной субпопуляции НГ, повышение плотности экспрессии CD11b на НГ обеих субпопуляций, повышение переваривающей активности НГ (%П, ИП), повышение NADPH-оксидазной активности НГ в ответ на стимуляцию, средняя величина эффекта – снижение плотности экспрессии CD16 и повышение количества активно фагоцитирующих НГ, низкая величина эффекта выявлена в отношении параметров, характеризующих процессы захвата при фагоцитарной реакции, а также спонтанной NADPH-оксидазной активности НГ. Исследованиями продемонстрирована позитивная модификация функционирования НГ под влиянием ГП в эксперименте *in vitro*, сопровождающаяся восстановлением

209 соотношения субпопуляций $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+NG$ и $CD64^-$
210 $CD32^+CD16^+CD11b^+NG$ и ремоделированием их фенотипа на фоне улучшения
211 эффекторных функций НГ, что позиционирует возможность использования
212 ГП для направленной коррекции дисфункций НГ при иммуностарении и
213 дальнейшие перспективы для проведения клинических исследований по
214 применению фармпрепарата ГП у иммунокомпрометированных пациентов
215 пожилого и старческого возраста.

РИСУНКИ

Рисунок 1. Процентное содержание и фенотипические характеристики $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+H\gamma$ (А) и $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+H\gamma$ (Б).

Figure 1. Percentage and phenotypic characteristics of $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+NG$ (A) and $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+NG$ (B).

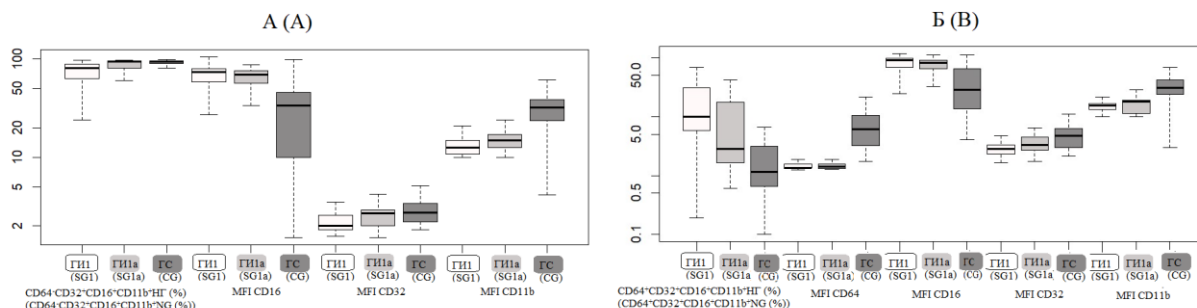
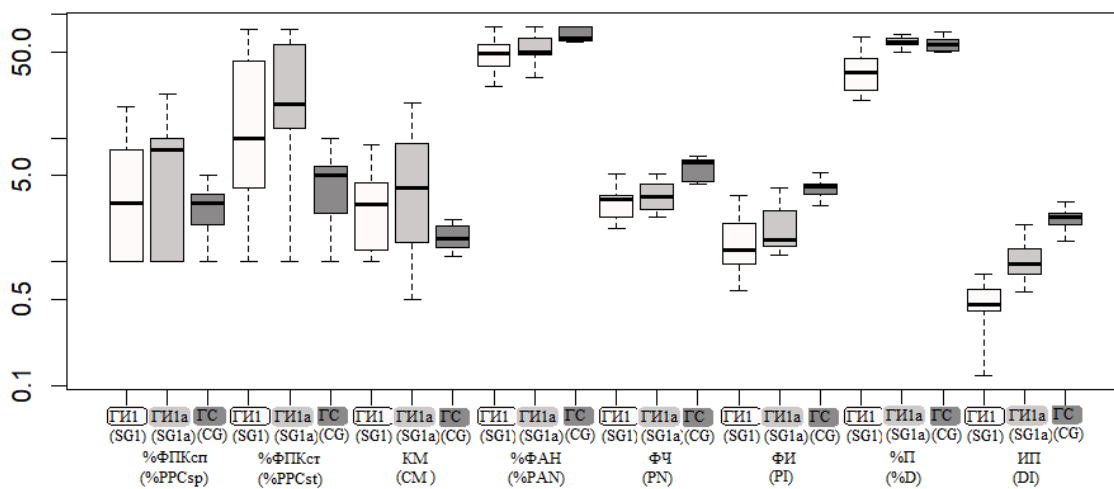


Рисунок 2. Показатели фагоцитарной и микробицидной эффекторных функций НГ в ГИ1, ГИ1а и ГС.

Figure 2. Indicators of phagocytic and microbicidal effector functions of NG in SG1, SG1a and CG.



ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Поезжаев Елисей Андреевич, аспирант кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар, Россия;

адрес: 350912, г.Краснодар, ул. Ярославского 99-12;

телефон: 8(918)989-11-76;

e-mail: 3483335@mail.ru

Poezzhaev Elisey Andreyevich, Postgraduate Student, Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics, FSBI HPE «KubSMU» MOH Russia, Krasnodar, Russian Federation;

address: 350912, Krasnodar, st. Yaroslavsky 99-12;

telephone: 8(918)989-11-76;

e-mail: 3483335@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах

Ковалева Светлана Валентиновна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела клинко-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии Центральной научно-исследовательской лаборатории, профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар, Россия;

Kovaleva Svetlana Valentinovna, Doctor of Medical Sciences (MD), senior researcher of the department of clinical and experimental immunology and molecular biology of the Central Scientific Research Laboratory, Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics, FSBI HPE «KubSMU» MOH Russia, Krasnodar, Russian Federation;

Тетерин Юрий Валерьевич, ассистент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар, Россия;

Teterin Yuriy Valeryevich, Assistant of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics of FAT and PRS, FSBI HPE «KubSMU» MOH Russia, Krasnodar, Russian Federation;

Пиктурно Светлана Николаевна, ассистент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар, Россия;

Pikturno Svetlana Nikolaevna, Assistant of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics, FSBI HPE «KubSMU» MOH Russia, Krasnodar, Russian Federation.

Блок 3. Метаданные статьи

ПОЗИТИВНАЯ МОДИФИКАЦИЯ ЭФФЕКТОРНЫХ ФУНКЦИЙ И СУБПОПУЛЯЦИЙ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺ И CD64⁻CD32⁺CD16⁺CD11b⁺ ПОД ВЛИЯНИЕМ АРГИНИЛ- α -АСПАРТИЛ-ЛИЗИЛ-ВАЛИЛ-ТИРОЗИЛ-АРГИНИНА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ *IN VITRO* У ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ИММУНОСТАРЕНИИ
POSITIVE MODIFICATION OF EFFECTOR FUNCTIONS AND SUBSETS OF NEUTROPHILIC GRANULOCYTES CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺ AND CD64⁻CD32⁺CD16⁺CD11b⁺ UNDER THE INFLUENCE OF ARGINYL- α -ASPARTYL-LYSYL-VALYL-TYROSYL-ARGININE IN AN *IN VITRO* EXPERIMENT IN IMMUNOCOMPROMISED PATIENTS WITH IMMUNOSENESCENCE

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

МОДИФИКАЦИЯ ДИСФУНКЦИЙ НЕЙТРОФИЛОВ
MODIFICATION OF NEUTROPHIL DYSFUNCTION

Ключевые слова: иммуностарение, хроническая обструктивная болезнь легких, иммунокомпрометированность. нейтрофильные гранулоциты, иммунокоррекция, гексапептид.

Keywords: immunosenescence, chronic obstructive pulmonary disease, immunocompromise. neutrophilic granulocytes, immunocorrection, hexapeptide.

Школа Клинической Иммунологии "Сочи-2025".

Количество страниц текста – 6,

Количество таблиц – 0,

Количество рисунков – 2.

30.04.2025

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	Ковалева С. В., Чапурина В.Н., Ломтатидзе Л.В. и др. Синтетический тимический гексапептид в коррекции нарушений антибактериальной иммунной защиты и нормализации профиля провоспалительных цитокинов у иммунокомпрометированных детей с местным неотграниченным острым перитонитом // Инфекция и иммунитет. – 2024. – Т. 14, №3. – С. 615-622.	Kovaleva S.V., Chapurina V.N., Lomtadidze L.V., et al. Synthetic thymic hexapeptide in the correction of alterations of antibacterial immune defense and normalization of the profile of proinflammatory cytokines in immunocompromized children with local unlimited acute peritonitis. Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2024, vol. 14, no. 3, pp. 615–622.	doi: 10.15789/2220-7619-STH-16743
2	Маркова Т.П., Чувиров Д.Г. Имунофан в комплексном лечении детей с повторными респираторными заболеваниями	Markova T.P., Chuvirov D.G. Imunofan in the complex treatment of children with recurrent respiratory diseases and mycoplasma infection.	https://umedp.ru/articles/imunofan_v_kompleksnom_lechenii_detey_c_povtornymi_respiratornymi_zabolevaniyami

	и микоплазменной инфекцией // Эффективная фармакотерапия. - 2022. - Т. 18, № 12. - С. 12-18.	Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy, 2022, Vol. 18, no. 12, pp. 12-18. (In Russ.)	bolevaniyami_i_mikoplazmennoy_in.html
3	Нестерова И.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А. и др. Клеточные и гуморальные механизмы иммунного старения // Цитокины и воспаление. – 2024. – Т. 21, №2. – С. 82-91.	Nesterova I.V., Kovaleva S.V., Chudilova G.A. Cellular and humoral mechanisms of immune aging. Cytokines and inflammation, 2024, Vol. 21, no. 2, pp. 82-91.	doi: 10.17816/CI642739
4	Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А. и др. Новый взгляд на нейтрофильные гранулоциты: переосмысление старых догм. Часть 2 // Инфекция и иммунитет. – 2018. – Т. 8, №1. – с. 7-18.	Nesterova I.V., Kolesnikova N.V., Chudilova G.A. The new look at neutrophilic granulocytes: rethinking old dogmas. Part 2. Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2018, Vol. 8, no. 1, pp. 7-18.	doi: 10.15789/2220-7619-2018-1-7-18
5	Чудилова Г.А., Нестерова И.В., Павленко В.Н. Вариации фенотипа субпопуляций CD64 ⁺ CD32 ⁺ CD16 ⁺ CD11b ⁺ и CD64 ⁺ CD32 ⁺ CD16 ⁺ CD11b ⁺ нейтрофильных гранулоцитов, ассоциированные с нарушениями фагоцитарной и микробицидной активности при	Chudilova G.A., Nesterova I.V., Pavlenko V.N., et al. Variations in the phenotype of subpopulations CD64 ⁺ CD16 ⁺ CD32 ⁺ CD11b ⁺ and CD64 ⁺ CD16 ⁺ CD32 ⁺ CD11b ⁺ neutrophilic granulocytes associated with disorders	https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48612831

	различных формах перитонита у детей // Аллергология и иммунология. – 2021. – Т. 22, №1. – С. 28-35.	of phagocytic and microbicidal activity at various forms of peritonitis in children. Allergologiya i immunologiya, 2021, Vol. 22, no. 1, pp. 28-35.	
6	Aging Biomarker Consortium; Bao H., Cao J., Chen M., et al. Biomarkers of aging. Science China. Life Sciences, 2023, Vol. 66, no. 5, pp. 893–1066.		doi: 10.1007/s11427-023-2305-0.
7	Barbé-Tuana F., Funchal G., Schmitz C.R.R., et al. The interplay between immunosenescence and age-related diseases. Seminars in Immunopathology, 2020, no. 42, pp. 545-557. doi: 10.1007/s00281-020-00806-z	-	doi: 10.1007/s00281-020-00806-z
8	Fraser J.A., Kemp S., Young L., et al. Silver nanoparticles promote the emergence of heterogeneous human neutrophil sub-populations.		doi: 10.1038/s41598-018-25854-2.

	Sci Rep., 2018, Vol.14, no.8(1):7506.		
9	Liu Y., Xiang C., Que Z., et al. Neutrophil heterogeneity and aging: implications for COVID-19 and wound healing. Frontiers in Immunology, 2023, Vol. 14, no.1201651.	-	doi: 10.3389/fimmu.2023.1201651
10	Serov D., Tikhonova I., Safronova V., Astashev M. Calcium activity in response to nAChR ligands in murine bone marrow granulocytes with different Gr-1 expression. Cell Biology International, 2021, Vol. 45, no. 7, pp. 1533-1545.		doi: 10.1002/cbin.11593