

УДК 616.155.394.5(470.1/.2)

ФОРМИРОВАНИЕ НЕЙТРОПЕНИИ КАК СЛЕДСТВИЕ АКТИВАЦИИ МИГРАЦИИ НЕЙТРОФИЛОВ У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ НА СЕВЕРЕ

© 2018 г. С. Н. Балашова, Л. К. Добродеева

ФГБУН Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики
имени академика Н. П. Лавёрова Российской академии наук, г. Архангельск

Цель: установить причины формирования нейтропении у практически здоровых людей ($n = 131$), проживающих на Севере. **Методы.** Исследование проводили с соблюдением основных норм биомедицинской этики. Для выполнения поставленной цели были выделены две группы обследуемых лиц: с нейтропенией ($<2,0 \times 10^9$ кл/л) и с физиологическим уровнем содержания нейтрофилов в периферической крови ($2,5-5,0 \times 10^9$ кл/л). В мазках крови, окрашенных по Романовскому – Гимзе, изучали лейкограмму, нейтрограмму, моноцитогамму, лимфоцитогамму и фагоцитарную активность нейтрофильных гранулоцитов. Определение концентраций цитокинов интерферона-гамма (IFN- γ) и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа. Проверку нормальности распределения количественных показателей осуществляли при помощи критерия Шапиро – Уилка. Значимость различий между группами оценивали при помощи t-критерия Стьюдента и с использованием непараметрического метода Манна – Уитни. **Результаты.** У обследованных людей частота регистрации нейтропении составляет ($12,98 \pm 0,27$) %. Установлено, что апоптоз циркулирующих нейтрофилов не имеет основного значения в формировании нейтропении у жителей северных территорий. При нейтропении сокращается содержание сегментоядерных нейтрофилов, частота выявления сдвига влево выше – ($41,18 \pm 3,75$) против ($28,09 \pm 0,84$) %. Параллельно нейтропении снижается содержание моноцитов и лимфоцитов на фоне повышенных концентраций IFN- γ и G-CSF. **Выводы.** Нейтропения у жителей северных территорий является следствием повышения активности миграционных процессов клеток крови. Снижение содержания нейтрофильных гранулоцитов в периферической крови инициирует активизацию пролиферации нейтрофилов и их антителозависимой цитотоксичности.

Ключевые слова: нейтропения, моноциты, лимфоциты, цитокины, миграция клеток, Север

NEUTROPENIA'S FORMATION AS A CONSEQUENCE OF NEUTROPHIL MIGRATION ACTIVATION IN ALMOST HEALTHY PEOPLE IN THE NORTH

S. N. Balashova, L. K. Dobrodeeva

Federal Center for Integrated Arctic Research Russian Academy of Sciences, Arkhangelsk, Russia

The aim: to establish the causes of neutropenia formation in almost healthy people living in the North. **Methods.** The research was conducted with respect for the main standards of biomedical ethics. For performance of a goal two groups of the examined persons were allocated: with a neutropenia ($<2,0 \times 10^9$ Cells/l) and with the physiological level of neutrophils in a peripheral blood ($2,5-5,0 \times 10^9$ Cells/l). In the blood smears painted according to Romanovsky-Gimza leukogram, neutrogram, monocytogram, lymphocytogram and phagocytic activity of neutrocytes were studied. Determination of cytokine concentrations of interferon-gamma (IFN- γ) and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in serum was performed by enzyme-linked immunosorbent assay. Normality testing of quantitative indicators distribution was carried out using the Shapiro-Wilk test. The reliability of the differences between the groups was assessed using the Student's t-test and using the nonparametric Mann-Whitney method. **Results.** In the examined people, the frequency of neutropenia recording is $12,98 \pm 0,27$ %. It has been established that apoptosis of circulating neutrophils did not play a major role in the formation of neutropenia in the inhabitants of northern territories. With neutropenia, the content of segmented neutrophils is reduced, the frequency of detecting a shift to the left is higher ($41,18 \pm 3,75$ versus $28,09 \pm 0,84$ %). In parallel with neutropenia, the monocyte and lymphocyte content decreases against the background of increased concentrations of IFN- γ and G-CSF. **Conclusions.** Neutropenia in the inhabitants of northern territories is a consequence of increased activity of migration processes of blood cells. Reduction of the neutrophilic granulocyte content in the peripheral blood initiates the activation of neutrophil proliferation and their antibody-dependent cytotoxicity.

Keywords: neutropenia, monocytes, lymphocytes, cytokines, cell migration, North

Библиографическая ссылка:

Балашова С. Н., Добродеева Л. К. Формирование нейтропении как следствие активации миграции нейтрофилов у практически здоровых людей на Севере // Экология человека. 2018. № 8. С. 41–45.

Balashova S. N., Dobrodeeva L. K. Neutropenia's Formation as a Consequence of Neutrophil Migration Activation in Almost Healthy People in the North. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2018, 8, pp. 41-45.

Нейтрофилы являются самой многочисленной популяцией клеток периферической крови, на их долю приходится до 70 % общего содержания лейкоцитов. Нейтрофильные гранулоциты мигрируют к очагу патологии на самых ранних стадиях болезни, впрочем, как и при любом другом патологическом процессе,

нейтрофильные гранулоциты первыми появляются в очаге неблагополучия [14].

На мембране нейтрофилов установлено значительное количество рецепторов, позволяющих клетке осуществлять хемотаксис, адгезию, дегрануляцию и поглощение. Нейтрофилы формируют внеклеточное

пространство в виде сетеподобных структур — нейтрофильные внеклеточные ловушки (Neutrophil Extracellular Traps, NETs), в которых количество бактерий гораздо больше, чем в самом фагоците. Гранулы нейтрофилов содержат более 20 протеолитических ферментов, а также миелопероксидазу, бактерицидные белки (лактоферрин, дефенсины, катионные белки), лизоцим, щелочную фосфатазу, способные переварить различные микроорганизмы. Дефенсины (катионные белки) проявляют цитотоксические эффекты; активные формы кислорода и хлора, а также экзоцитоз азурофильных гранул определяют литический потенциал гранулоцитов [20]. В азурофильных гранулах имеется большое количество эластазы, которая может быть фактором разрушения ткани; две металлопротеиназы (коллагеназа и желатиназа) способны вызывать деградацию внеклеточного матрикса.

Экспрессия CD 40, CD 80, CD 86 и HLA DR определяет способность нейтрофилов выступать в роли антигенпрезентирующих клеток для Т-лимфоцитов [18]. Рецепторы для Fc-фрагмента иммуноглобулинов, CD 64, 32, 16, (FcγRI, II и III), компонентов системы комплемента (C3, C5a, CRI), интегрины обеспечивают взаимодействие с эндотелиальными клетками и последующую миграцию из кровеносного русла в ткани [10, 12]. Кроме того, нейтрофилы выделяют все известные цитокины, большая часть цитокинов обеспечивается именно нейтрофилами; поэтому они способны модулировать функциональную активность других клеток [7].

Нейтропенические состояния могут быть различной этиологии, патогенеза и клиники. Нейтропения диагностируется при содержании нейтрофилов ниже $2,0 \times 10^9$ кл/л [21]. Частота регистрации нейтропении у взрослых северян колеблется в зависимости от сезона года в пределах 9–17 % (в среднем $(15,97 \pm 1,63)$ %), статистически значимо повышаясь в зимний период; повышение пролиферативной активности нейтрофилов происходит в марте-апреле [2]. Хотя этиология нейтропенических состояний чрезвычайно разнообразна, исследователи выделяют три типа нейтропений: обусловленные уменьшением продукции нейтрофилов в костном мозге или нарушением выхода зрелых клеток в кровь; связанные с повышенной деструкцией нейтрофилов на периферии и перераспределительные. Нейтропения, не являясь обязательным гематологическим симптомом большинства инфекционных заболеваний, все же отмечается довольно часто (35–77 %) в ранние сроки развития острых респираторных вирусных инфекций, гепатитов и острых кишечных заболеваний бактериальной и вирусной природы. В литературе имеются единичные сведения о нейтропении у людей, проживающих в экологически неблагоприятных условиях [8]; неизвестны этиологические факторы нейтропении у практически здоровых людей, проживающих на Севере, что и явилось целью данного исследования.

Методы

Проведено иммунологическое обследование 131 клинически здорового человека трудоспособного возраста (20–60 лет), жителей пос. Ревда Мурманской области. Обследование проводили с письменного согласия респондентов с соблюдением основных норм биомедицинской этики в соответствии с документом «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» (Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации 1964 г. с изменениями и дополнениями на 2008 г.). В мазках крови, окрашенных по Романовскому — Гимзе, кроме лейкограммы изучали нейтрограмму, моноцитограмму, лимфоцитограмму и фагоцитарную активность нейтрофильных гранулоцитов периферической крови. Нейтрофильные гранулоциты дифференцировали по содержанию палочкоядерных форм и клеток с 2, 3, 4 и 5 и более сегментами ядра. В составе моноцитограмм устанавливали содержание промоноцитов, моноцитов и полиморфноядерных моноцитов; в составе лимфоцитограмм — малых, средних и больших лимфоцитов. Содержание цитокинов интерферона-гамма (IFN-γ) и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) изучали в сыворотке крови иммуноферментным методом с помощью тест-наборов производства Bender MedSystems, результаты учитывали на фотометре Multiscan MS.

Полученные результаты статистически обработаны в зависимости от уровня содержания нейтрофилов в венозной периферической крови. Группы сравнения представлены лицами с нейтропенией и с физиологическим уровнем содержания нейтрофилов в пределах $2,5–5,0 \times 10^9$ кл/л. Статистический анализ проведен с применением пакета прикладных программ Statistica 6.0. Проверку нормальности распределения количественных показателей осуществляли при помощи критерия Шапиро — Уилка. Для оценки полученных данных манипулировали методами описательной статистики с определением средней арифметической величины (M), величины средней ошибки (m). В случае если распределение отличалось от нормального, использовали медиану (Me) и 25–75 перцентили. Статистическую значимость различий между выборками выявляли при помощи t -критерия Стьюдента и с использованием непараметрического метода Манна — Уитни; различия сравниваемых показателей принимались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Проведенное исследование показало, что у обследованных людей частота регистрации нейтропении составляет $(12,98 \pm 0,27)$ %, а дефицит активных фагоцитов — $(38,17 \pm 0,47)$ %, в $(38,71 \pm 1,99)$ % случаев он совпадает с низким содержанием данных клеток. Нейтропения обусловлена снижением содержания сегментоядерных нейтрофилов, в то время как количество палочкоядерных форм не отличается у обследуемых людей в группах сравнения (таблица), а

частота выявления сдвига влево на фоне нейтропении значительно выше — соответственно ($41,18 \pm 3,75$) и ($28,09 \pm 0,84$) %. Таким образом, нейтропения обуславливает активизацию пролиферации клеток миелоидного ряда.

Сравнительный состав лейкограммы, нейтрограммы, моноцитограммы и лимфоцитограммы периферической венозной крови у практически здоровых людей при нейтропении и физиологическом уровне содержания нейтрофильных гранулоцитов ($M \pm m$)

Клетки крови	Нейтрофилы < $2,0 \times 10^9$ кл/л	Нейтрофилы $2,5-5,0 \times 10^9$ кл/л	p
Лейкоциты, $\times 10^9$ кл/л	$4,08 \pm 0,25$	$7,09 \pm 0,19$	<0,001
Нейтрофилы, $\times 10^9$ кл/л	$1,58 \pm 0,09$	$3,40 \pm 0,09$	<0,001
Палочкоядерные, $\times 10^9$ кл/л	$0,43 \pm 0,12$	$0,49 \pm 0,10$	0,766
Сегментоядерные, $\times 10^9$ кл/л	$1,15 \pm 0,11$	$2,91 \pm 0,12$	<0,001
Нейтрофилы, 2 сегмента, $\times 10^9$ кл/л	$0,51 \pm 0,06$	$1,06 \pm 0,05$	<0,001
Нейтрофилы, 3 сегмента, $\times 10^9$ кл/л	$0,46 \pm 0,05$	$1,39 \pm 0,08$	<0,001
Нейтрофилы, 4 сегмента, $\times 10^9$ кл/л	$0,21 \pm 0,03$	$0,66 \pm 0,05$	<0,001
Нейтрофилы, 5 и более сегментов, $\times 10^9$ кл/л	$0,03 \pm 0,01$	$0,10 \pm 0,01$	0,001
Эозинофилы, $\times 10^9$ кл/л	$0,19 \pm 0,11$	$0,27 \pm 0,03$	0,405
Моноциты, $\times 10^9$ кл/л	$0,47 \pm 0,02$	$0,67 \pm 0,03$	0,043
Промоноциты, $\times 10^9$ кл/л	$0,08 \pm 0,02$	$0,09 \pm 0,02$	0,918
Зрелые моноциты, $\times 10^9$ кл/л	$0,24 \pm 0,02$	$0,54 \pm 0,03$	0,008
Полиморфоядерные моноциты, $\times 10^9$ кл/л	$0,11 \pm 0,01$	$0,13 \pm 0,02$	0,612
Лимфоциты, $\times 10^9$ кл/л	$1,83 \pm 0,14$	$2,74 \pm 0,16$	0,034
Малые лимфоциты, $\times 10^9$ кл/л	$0,72 \pm 0,03$	$0,97 \pm 0,05$	0,046
Средние лимфоциты $\times 10^9$ кл/л	$1,00 \pm 0,05$	$1,60 \pm 0,05$	0,006
Большие лимфоциты $\times 10^9$ кл/л	$0,12 \pm 0,01$	$0,17 \pm 0,02$	0,313

В структуре нейтрограммы на фоне нейтропении ниже содержание клеток с 2, 3, 4 сегментами ядра и клеток с 5 и более сегментами. Апоптозу подвергаются дифференцированные, старые клетки, которыми являются нейтрофилы с 5 и более сегментами ядра [9]. Предыдущими исследованиями нами было показано, что у практически здоровых северян уровень апоптоза нейтрофилов периферической крови составляет ($6,09 \pm 0,36$) % от общего содержания циркулирующего пула нейтрофильных гранулоцитов [1]. В случае нейтропении относительное содержание клеток с 5 и более сегментами ядра составило ($2,61 \pm 0,94$) %. Указанная закономерность повторяется и при анализе соотношения клеток в абсолютном содержании — соответственно ($0,03 \pm 0,01$) и ($0,10 \pm 0,01$) $\times 10^9$ кл/л, $p = 0,001$ с 5 и более сегментами ядра.

По существу, нейтрофилы выполняют 2 основные функции — фагоцитоз и секрецию вазоактивных ве-

ществ; клетки с повышенной фагоцитарной функцией менее активно секретируют биологически активные субстанции [6]. Дефицит фагоцитоза обеспечивает накопление внеклеточного пула рецепторов [3]. В нашем случае фагоцитарная активность циркулирующих нейтрофилов при нейтропении и обычном содержании их в крови фактически одинакова — ($51,17 \pm 2,14$) и ($51,39 \pm 1,23$) %, так же как и интенсивность фагоцитоза по фагоцитарному числу — ($5,59 \pm 0,31$) и ($5,41 \pm 0,14$) ед/кл. Следовательно, повышенная миграционная активность нейтрофилов в ткани при нейтропении обусловлена их вазоактивностью.

В случаях нейтропении наблюдается резкое повышение концентраций гранулоцитарного колониестимулирующего фактора G-CSF с 0,10 (0,06–5,3) до 3,98 (0,05–22,85) пг/мл, $p = 0,038$, и интерферона-гамма (IFN- γ) с 39,20 (28,40–107,60) до 115,20 (35,60–138,40) пг/мл, $p = 0,037$.

Параллельно нейтропении снижается и концентрация моноцитов за счет наиболее функционально активных зрелых клеток в структуре моноцитограммы, не затрагивая уровня промоноцитов и полиморфноядерных клеток. Нейтропения и моноцитопения ассоциированы со снижением содержания лимфоцитов, в том числе средних лимфоцитов и малых в структуре лимфоцитограммы (см. таблицу).

Обсуждение результатов

Поскольку в этиологии нейтропении, которая часто выявляется на Севере, апоптоз циркулирующих нейтрофилов не имеет основного значения, остается полагать, что северный вариант нейтропении обусловлен активизацией миграционных процессов нейтрофилов в ткани, т. е. повышением потребности в тканевой деятельности этих клеток. Сигналом для активизации миграционных процессов в физиологических условиях могут быть фактически любые признаки тканевого неблагополучия (изменение кислотно-щелочного баланса, тканевая гипоксия, накопление продуктов метаболизма), требующие повышения активизации аутофагии, фагоцитоза, микроциркуляции и системы протонуправляемых ионных каналов клеточной мембраны. Наличие нейтропении в данных обстоятельствах, вероятно, можно считать критерием напряжения механизмов сохранения постоянства внеклеточной среды [4].

Увеличение концентрации G-CSF подтверждает мнение о том, что снижение содержания нейтрофилов является основным, инициирующим фактором в активизации пролиферации клеток миелоидного ряда в данной ситуации. Нейтрофилы в отличие от лимфоцитов не обладают способностью к рециркуляции [15], поэтому возможностью сохранения гомеостаза миелоидных клеток является или активизация пролиферации, или выход из депо. Основным депо нейтрофилов является капиллярная сеть легких; экспериментально доказано, что легкие обладают почти не ограниченной депонирующей способностью, причем депонируются там преимущественно гранулоциты [11]. Повышение

содержания IFN- γ на фоне нейтропении, возможно, компенсирует недостаточность нейтрофилов в крови путем активизации генов высокоаффинных рецепторов к FcIg (CD64 или Fc γ RI) [17].

Создается впечатление, что снижение содержания моноцитов и лимфоцитов при нейтропении также является результатом активизации миграции клеток в ткани. Известно, что физиологические циклы кинетики моноцитов и гранулоцитов во многом идентичны: относительно короткие (около 8 часов) сроки циркуляции и последующей миграции в ткани, взаимосвязь циркулирующего пула и депо. Различия заключаются в том, что тканевой пул моноцитов значительно, в 3,5 раза, превышает содержание тканевых нейтрофилов [19], поэтому миграционные процессы моноцитов из крови могут казаться менее интенсивными и проявляться менее выражено [5]. Влияние нейтрофилов на общее содержание лимфоцитов в периферической крови возможно посредством ростовых факторов, простагландинов, вазомоторных аминов и активизации системы комплемента [16]. Нейтрофилы являются основным источником важнейшего раннего медиатора превентивной реакции воспаления, которого в 20 раз больше в гранулоцитах, чем в лимфоцитах [13].

Итак, нейтропения у жителей северных территорий, имеющая выраженный сезонный характер, является следствием повышения активности миграционных процессов клеток крови. Снижение содержания нейтрофильных гранулоцитов в периферической крови инициирует активизацию пролиферации нейтрофилов и их антителозависимой цитотоксичности.

Работа выполнена в рамках госзадания по теме «Соотношение содержания мембранных и внеклеточных дифференцировочных молекул в регуляции системного иммунного ответа» (№ 0409-2014-0216, № гос. регистрации AAAA-A15-115122810185-3).

Список литературы

1. Балашова С. Н. Состояние апоптоза нейтрофилов периферической крови: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Архангельск, 2013. 18 с.
2. Добродеева Л. К. Иммунологическое районирование. Сыктывкар: Коми НЦ УрО РАН, 2001. 112 с.
3. Карякина О. Е., Добродеева Л. К. Взаимосвязь шеддинга рецепторов лимфоцитов с параметрами иммунологической реактивности у жителей Севера // Экология человека. 2016. № 11. С. 29–34.
4. Кассирский И. А., Денищикова Д. И. Физиологические нормы лейкоцитов и проблема leucopenia innocens. М.: Медицина, 1974. 297 с.
5. Кашутин С. Л., Пустынная М. В., Гудков А. Б., Данилов С. И., Ключарева С. В., Пирятинская В. А. Уровень экспрессии молекул адгезии на моноцитах в зависимости от морфологической дифференцировки их ядер // Клиническая лабораторная диагностика. 2014. Т. 59, № 10. С. 21–22.
6. Нестерова И. В., Ковалева С. В., Чудилова Г. А., Ломтатидзе Л. В., Евлевский А. А. Двойственная роль нейтрофильных гранулоцитов в реализации противоопухолевой защиты // Иммунология. 2012. № 5. С. 281–287.
7. Нехаев С. Г., Григорьев Ю. И. Полиморфноядерные

лейкоциты как система антиэндотоксиновой защиты организма // Иммунология. 2010. № 3. С. 116–118.

8. Смирнова А. Г., Колбай И. С., Образова А. Т. Содержание иммунных факторов в крови у беременных женщин в зависимости от условий проживания // Материалы 2-й международной конференции «Иммунофизиология: естественный аутоиммунитет в норме и патологии». Москва, 26–28 сентября, 2008. С. 193–194.

9. Темл Х., Дуам Х., Хаферлах Т. Атлас по гематологии / пер. с англ.; под общ. ред. проф. В. С. Камышников. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 208 с.

10. Borregaard N., Cowland J. B. Granules of the human neutrophilic polymorphonuclear leukocytes // Blood. 1997. Vol. 89. P. 3503–3521.

11. Braynsteiner H. Physiologie und Physiopathologie der weissen Blutzellen. Stuttgart, 1959. 346 p.

12. Butcher S. K., Chahal H., Nayak L. Senescence in innate immune responses: reduced neutrophil phagocytic capacity and CD16 expression in elderly humans // J. Leukoc. Biol. 2001. Vol. 70. P. 881–886.

13. Chen Y., Wu H., Winnall W. et al. Tumor necrosis factor-alpha stimulates human neutrophils to release preformed activin A // Immunol. and Cell Biol. 2011. Vol. 89, N 8. P. 889–896.

14. Conssens L. M., Werb Z. Inflammatory cells and cancer: Think different // J. Exp. Med. 2001. Vol. 193. P. 23–26.

15. Ford W. L., Gowans J. L. The Traffic of Lymphocytes // Seminars Hemat. 1969. Vol. 6. P. 67–83.

16. Helden N. J., Williams J. M., Morgan M. D., Challa A. ANCA-stimulated neutrophils release BlyS and promote B cell survival // Ann. Rheum. Diseases. 2011. Vol. 70. P. 2229–2233.

17. Huizinga T. W., Van der Schoot C. E., Roos D., Weening R. S. Induction of neutrophil Fc γ receptor I expression can be used as a marker for biological activity of recombinant interferon-gamma in vivo // Blood. 1991. Vol. 77. P. 2088–2090.

18. Megiovanni A. M., Francoise S., Macarena R. et al. Polymorphonuclear neutrophils deliver activation signals and antigenic molecules to dendritic cells: a new link between leukocytes upstream of T lymphocytes // J. Leukoc. Biol. 2006. Vol. 79. P. 977–988.

19. Meuret G., Hoffman G. Monocyte kinetic studies in normal and disease states // Brit. J. Hematol. 1973. Vol. 24. P. 275–279.

20. Ottonello L., Epstein A. L., Mancini M. et al. Monoclonal LYM-1 antibody-dependent cytotoxicity by human neutrophils exposed to GM-CSF: auto-regulation of target cell attack by catapsin G // J. Leukoc. Biol. 2004. Vol. 75, N 1. P. 99–105.

21. Weverka J. L., Dale D. C. Colony-stimulating factor in patients with chronic neutropenia // Blood. 1974. Vol. 43. P. 861–867.

References

1. Balashova S. N. *Sostoyanie apoptoza neitrofilov perifericheskoi krovi (avtoref. kand. diss.)* [The state of apoptosis of peripheral blood neutrophils. Author's Abstract of Kand. Diss.]. Arkhangelsk, 2013, 18 p.
2. Dobrodeeva L. K. *Immunologicheskoe raionirovanie* [Immunological zoning]. Syktyvkar, Komi Science Center Ural Branch of the Russian Academy of Sciences Publ., 2001, 112 p.
3. Karyakina O. E., Dobrodeeva L. K. Correlation of the Shedding of Lymphocytes Receptors with Parameters of Immunologic Reactivity in Residents of the North. *Ekologiya*

cheloveka [Human Ecology]. 2016, 11, pp. 29-34. [In Russian].

4. Kassirskii I. A., Denshchikova D. I. *Fiziologicheskie normy leukotsitov i problema leucopenia innocens* [Physiological norms of leukocytes and the problem of leucopenia innocens]. Moscow, Medicine Publ., 1974, 297 p.

5. Kashutin S. L., Pustynnaya M. V., Gudkov A. B., Danilov S. I., Klyuchareva S. V., Piryatinskaya V. A. The level of expression of molecules of adhesion on monocytes depending on morphological differentiation of nuclei. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* [Clinical laboratory diagnostics]. 2014, 59 (10), pp. 21-22. [In Russian]

6. Nesterova I. V., Kovaleva S. V., Chudilova G. A., Lomtadze L. V., Evglevskiy A. A. The dual role of neutrophils in the antitumor protection. *Immunologiya* [Immunology]. 2012, 5, pp. 281-287. [In Russian].

7. Nekhaev S. G., Grigoriev Yu. I. Polymorphonuclear leukocytes as an antiendotoxin protective system. *Immunologiya* [Immunology]. 2010, 3, pp. 116-118. [In Russian].

8. Smirnova A. G., Kolbai I. S., Obrazova A. T. Soderzhanie immunnykh faktorov v krovi u beremennykh zhenshchin v zavisimosti ot uslovii prozhivaniya [The content of immune factors in the blood of pregnant women, depending on the living conditions]. In: *Materialy 2-i mezhdunarodnoi konferentsii «Immunofiziologiya: estestvennyi autoimmunitet v norme i patologii»*. Moskva, 26-28 sentyabrya, 2008 [Materials of the 2nd international conference "Immunophysiology: natural autoimmunity in norm and pathology", Moscow, 26-28 September 2008]. Moscow, 2008, pp. 193-194.

9. Thiel H., Diem H., Haeflrich T. *Atlas po gematologii* [Color Atlas of Hematology]. Moscow, MEDpress-inform Publ., 2010, 208 p.

10. Borregaard N., Cowland J. B. Granules of the human neutrophilic polymorphonuclear leukocytes. *Blood*. 1997, 89, pp. 3503-3521.

11. Braynsteiner H. *Physiologie und Physiopathologie der weissen Blutzellen*. Stuttgart, 1959, 346 p.

12. Butcher S. K., Chahal H., Nayak L. Senescence in innate immune responses: reduced neutrophil phagocytic

capacity and CD16 expression in elderly humans. *J. Leukoc. Biol.* 2001, 70, pp. 881-886.

13. Chen Y., Wu H., Winnall W. et al. Tumor necrosis factor- α stimulates human neutrophils to release preformed activin A. *Immunol. and Cell Biol.* 2011, 89 (8), pp. 889-896.

14. Conssens L. M., Werb Z. Inflammatory cells and cancer: Think different. *J. Exp. Med.* 2001, 193, pp. 23-26.

15. Ford W. L., Gowans J. L. The Traffic of Lymphocytes. *Seminars Hemat.* 1969, 6, pp. 67-83.

16. Helden N. J., Williams J. M., Morgan M. D., Challa A. ANCA-stimulated neutrophils release BlyS and promote B cell survival. *Ann. Rheum. Diseases*. 2011, 70, pp. 2229-2233.

17. Huizinga T. W., Van der Schoot C. E., Roos D., Weening R. S. Induction of neutrophil Fc γ receptor I expression can be used as a marker for biological activity of recombinant interferon- γ in vivo. *Blood*. 1991, 77, pp. 2088-2090.

18. Megiovanni A. M., Francoise S., Macarena R. et al. Polymorphonuclear neutrophils deliver activation signals and antigenic molecules to dendritic cells: a new link between leukocytes upstream of T lymphocytes. *J. Leukoc. Biol.* 2006, 79, pp. 977-988.

19. Meuret G., Hoffman G. Monocyte kinetic studies in normal and disease states. *Brit. J. Hematol.* 1973, 24, pp. 275-279.

20. Ottonello L., Epstein A. L., Mancini M. et al. Monoclonal LYM-1 antibody-dependent cytotoxicity by human neutrophils exposed to GM-CSF: auto-regulation of target cell attack by catapsin G. *J. Leukoc. Biol.* 2004, 75 (1), pp. 99-105.

21. Weverka J. L., Dale D. C. Colony-stimulating factor in patients with chronic neutropenia. *Blood*. 1974, 43, pp. 861-867.

Контактная информация:

Балашова Светлана Николаевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Института физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА РАН
Адрес: 163000, г. Архангельск, пр. Ломоносова, д. 249
E-mail: balashovsn@mail.ru