

УДК 616-092.19

DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ52808>

### НЕЙТРОФИЛЬНЫЕ ГРАНУЛОЦИТЫ — ФАГОЦИТЫ, И НЕ ТОЛЬКО

Г.М. Алешина

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

Для цитирования: Алешина Г.М. Нейтрофильные гранулоциты — фагоциты, и не только // Медицинский академический журнал. — 2020. — Т. 20. — № 4. — С. 5–16. <https://doi.org/10.17816/MAJ52808>

Поступила: 10.11.2020

Одобрена: 01.12.2020

Принята: 14.12.2020

Нейтрофильные гранулоциты — одни из ключевых клеточных факторов врожденного иммунитета. В обзоре представлены данные по морфологии, особенностям миграции и утилизации нейтрофильных гранулоцитов, процессам фагоцитоза и дегрануляции, нейтрофильным внеклеточным ловушкам, пластичности нейтрофилов, их роли в системных воспалительных реакциях и регуляции адаптивного иммунитета.

**Ключевые слова:** нейтрофильные гранулоциты; врожденный иммунитет; воспаление; нейтрофильные внеклеточные ловушки.

### NEUTROPHILIC GRANULOCYTES: PHAGOCYTES AND MORE

G.M. Aleshina

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

For citation: Aleshina GM. Neutrophilic granulocytes: Phagocytes and more. *Medical Academic Journal*. 2020;20(4):5-16. <https://doi.org/10.17816/MAJ52808>

Received: November 10, 2020

Revised: December 1, 2020

Accepted: December 14, 2020

Neutrophilic granulocytes are one of the key cellular factors of innate immunity. The review presents data on the morphology, migration and utilization of neutrophilic granulocytes, phagocytosis and degranulation processes, neutrophilic extracellular traps, plasticity of neutrophils, their role in systemic inflammatory reactions and regulation of adaptive immunity.

**Keywords:** neutrophilic granulocytes; innate immunity; inflammation; neutrophilic extracellular traps.

Нейтрофильные гранулоциты (нейтрофилы) традиционно рассматривают как одну из первых линий защиты макроорганизма от вторгающихся в его тело микроорганизмов [1–4]. В классических морфофизиологических исследованиях И.И. Мечникова и его учеников изучена феноменология фагоцитарного процесса, осуществляемого нейтрофилами (микрофагами, псевдоэозинофилами, гетерофилами), доказана его незаменимая роль в функционировании врожденного иммунитета животных, противостоящего инфекционным агентам различной биологической природы. Именно И.И. Мечников прозорливо подчеркнул большое значение «цитаз» — внутриклеточных микробоцидных веществ — в обеспечении завершеного фагоцитоза. В его работах функции фагоцитов

(микро- и макрофагов) рассмотрены со сравнительно-эволюционных позиций, что позволило показать их ключевую роль в формировании врожденного иммунитета [1].

Согласно данным современных исследований пациенты с врожденной нарушенной функцией нейтрофилов (нейтропении, нарушения адгезии, дефицит гранул), как правило, подвержены инфицированию бактериями (преимущественно *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas*, *Burkholderia*) и грибами (например, *Aspergillus* и *Candida*), но не вирусами и паразитами. Входные ворота инфекции включают кожу, слизистые оболочки и легкие, но может быть затронут любой участок организма, и абсцессы представляют распространенное явление [5].

#### Список сокращений

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; ММП — матриксные металлопротеиназы; НАДФН-оксидаза — никотинамид-адениндинуклеотидфосфат-оксидаза; ICAM — молекулы межклеточной адгезии; IL — интерлейкин; MIP — макрофагальный ингибиторный белок; NET — нейтрофильные внеклеточные ловушки; TLR — Толл-подобный рецептор; TNF $\alpha$  — фактор некроза опухоли альфа.

## 1. Морфология нейтрофильных гранулоцитов

Нейтрофилы — одна из самых многочисленных разновидностей лейкоцитов, а для человека самая многочисленная. До 60 % гематопоэтической активности костного мозга может быть направлено на выработку нейтрофилов. Ежедневно в кровь поступает  $10^{11}$  этих клеток. Развитие нейтрофилов в костном мозге занимает около 14 дней, начиная с гемопоэтических стволовых клеток [3].

Механизмы, регулирующие дифференцировку нейтрофилов, не полностью понятны, но установлена роль определенного набора факторов транскрипции и цитокинов, которые, по-видимому, направляют стволовые клетки и клетки-предшественницы к дифференцировке в направлении нейтрофилов. Основным среди цитокинов, регулирующих гранулопоэз, является гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF). Эффекты G-CSF включают индукцию миелоидной дифференцировки, пролиферацию предшественников гранулоцитов и высвобождение зрелых нейтрофилов из костного мозга [6].

Стволовые клетки, которым суждено стать нейтрофилами, сначала дифференцируются в миелобласты, которые сохраняют способность развиваться в эозинофилы, базофилы и нейтрофилы. Последующая дифференцировка приводит к нейтрофильному промиелоциту, предшественнику нейтрофилов, и далее проходит стадии нейтрофильных миелоцитов, метамиелоцитов, палочкоядерных нейтрофилов и зрелых сегментоядерных нейтрофилов. На стадии метамиелоцитов нейтрофильный митоз прекращается, тогда как развитие нейтрофилов и формирование гранул продолжают.

Интенсивный гранулогенез начинается на стадии промиелоцита, когда на уровне аппарата Гольджи формируются лизосомоподобные инициальные вакуоли, сливающиеся в цитоплазме с образованием первичных, или азурофильных, гранул [7].

В азурофильных гранулах содержатся антимикробные катионные пептиды дефенсины, кислые гидролазы ( $\beta$ -глицерофосфатаза, N-ацетил- $\beta$ -гликозаминидаза,  $\beta$ -глюкуронидаза,  $\alpha$ -маннозидаза, катепсин D, катепсин B), нейтрально-щелочные протеазы (эластаза, катепсин G), лизоцим и миелопероксидаза [8] (таблица). Наличие кислых гидролаз делает их схожими с лизосомами, но на уровне мембран они отличаются от настоящих лизосом отсутствием мембранных белков, ассоциированных с лизосомами LAMP-1 и LAMP-2, и системы маннозо-6-фосфатных рецепторов [9].

Методом электронной гистохимии миелопероксидазу выявляют во всех элементах секреторного аппарата промиелоцитов: в каналах эндоплазматического ретикулума, во внутренних цистернах аппарата Гольджи, в инициальных вакуолях и зрелых азурофильных гранулах [10]. Поскольку этот фермент синтезируется только на стадии промиелоцита, его можно признать биохимическим и цитохимическим маркером промиелоцитарной стадии дифференцировки нейтрофилов человека и млекопитающих [7].

Необходимо отметить, что часть азурофильных гранул начинает функционировать вскоре после своего образования. Одна из таких функций — их участие в физиологической деструкции митохондрий путем аутофагоцитоза во время миелоцитарной стадии созревания [11].

На этом этапе начинается формирование вторичных гранул. Вторичные гранулы нейтрофилов составляют популяцию, уникальную для нейтрофилов, что отражено в их другом названии — «специфические». Специфические гранулы обладают обширным набором мембранно-ассоциированных белков, включая цитохромы, сигнальные молекулы и рецепторы (см. таблицу). Эти гранулы представляют собой резервуар белков, предназначенных для локализации на внешних поверхностях фагоцитарных вакуолей и плазматической мембраны [12]. Одним из важных семейств протеиназ, обнаруживаемых в специфических гранулах, являются матриксные металлопротеиназы (ММП), которые хранятся в виде неактивных проферментов и активируются путем протеолиза при взаимодействии с содержимым азурофильных гранул после слияния гранул с фагоцитарной вакуолью. ММП разрушают мембранные компоненты фагоцитированных бактерий, но функция ММП нейтрофилов не ограничивается уничтожением бактерий. Например, ММП также важны для экстравазации нейтрофилов и диапедеза [13].

Набор антимикробных белков и пептидов также отличается у азурофильных и специфических гранул. Общим белком является только лизоцим. Важное место в специфических гранулах занимают железосвязывающий белок лактоферрин, служащий маркером специфических гранул, и антимикробные пептиды кателицидины, которые, как и ММП, хранятся в специфических гранулах в виде неактивных пропептидов.

Содержимое гранул может изменяться как в ходе постнатального развития организма, так и в результате постмитотического развития самих клеток. Например, установлено, что в костном мозге новорожденных кроликов 90–95 % всей популяции гранул нейтрофильных

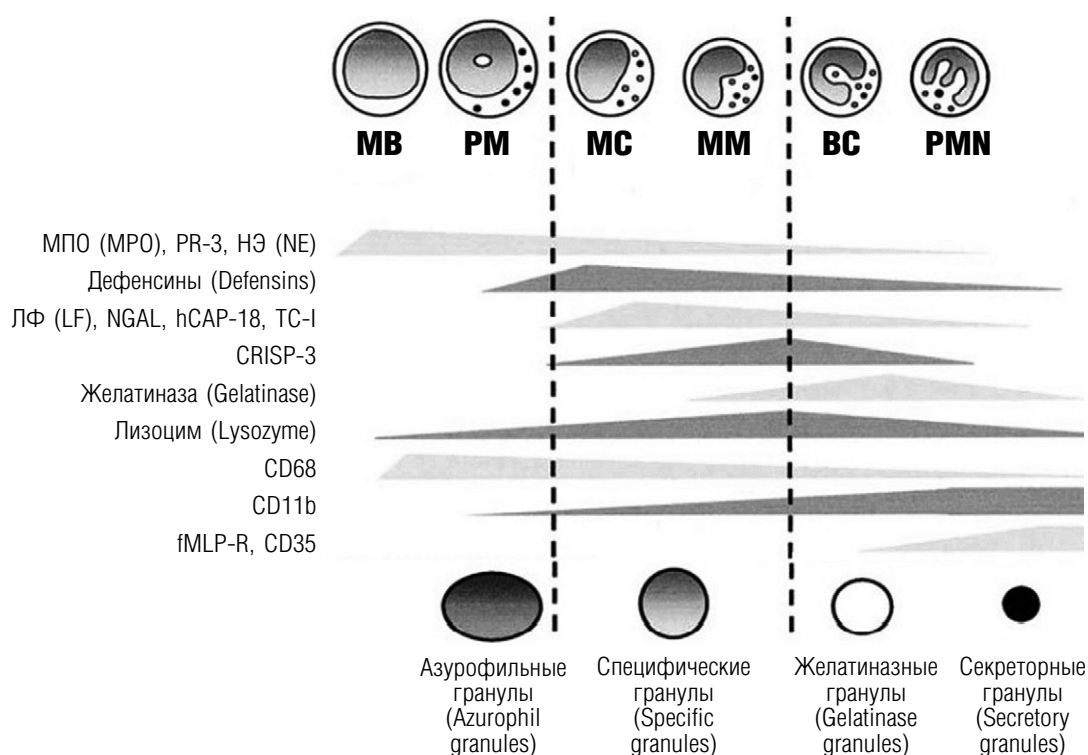
Содержимое гранул и секреторных везикул нейтрофилов человека (8)  
 Contents of granules and secretory vesicles of human neutrophils (8)

Азурофильные гранулы	Специфические гранулы	Желатиновые гранулы	Секреторные везикулы
<b>Мембрана</b>			
CD63 CD68 Пресенилин 1  Стоматин V-H <sup>+</sup> -АТФаза	CD11b/CD18 CD15 CD66  CD67 Цитохром b <sub>558</sub> Рецептор к fMLP Рецептор к фибронектину α-Субъединица G-белка Рецептор к ламинину Лейколизин Специфичный антиген нейтрофилов NB1 Белок 19-кДа Белок 155-кДа ГТФазы Rap1 и Rap2 Рецептор к витронектину SNAP-23, -25 Стоматин Рецептор к тромбоспондину Рецептор к TNF CD87 VAMP-2	CD11b/CD18 Цитохром b <sub>558</sub> Диацилглицерол ацетилирующий фермент fMLP-R Лейколизин VAMP-2 V-H <sup>+</sup> -АТФаза  SNAP-23, -25  CD87	Щелочная фосфатаза CD10 CD11b/CD18  CD13 CD14 CD16 CD45  CR1  Рецептор к C1q Цитохром b <sub>558</sub> CD55  Рецептор к fMLP Лейколизин VAMP-2 V-H <sup>+</sup> -АТФаза
<b>Матрикс</b>			
Кислая β-глицерофосфатаза Кислые мукополисахариды α <sub>1</sub> -Антитрипсин α-Маннозидаза Азуроцидин Белок, увеличивающий проницаемость мембран β-Глицеролфосфатаза β-Глюкуронидаза Катепсины Дефенсины	β <sub>2</sub> -Микроглобулин Коллагеназа CRISP-3 Желатиназа hCAP-18 Гистаминаза Гепараназа Лактоферрин Лизоцим Липокалин 2 (NGAL)	Ацетилтрансфераза  β <sub>2</sub> -Микроглобулин CRISP-3 Желатиназа Лизоцим	Белки плазмы

Окончание таблицы / End of Table

Азурофильные гранулы	Специфические гранулы	Желатиновые гранулы	Секреторные везикулы
Эластаза	Активатор плазминогена урокиназного типа		
Лизоцим	Нейраминидаза		
Миелопероксидаза	Транскобаламин I		
N-ацетил-β-глюкозаминидаза	Стромелизин-1		
Протеиназа-3	Лейколизин		
Нейраминидаза	Кателицидины		

Примечание. CRISP-3 — богатый цистеином секреторный белок-3; SNAP — ассоциированный с синапсом белок; VAMP — везикуло-ассоциированный мембранный белок; ГТФ — гуанозинтрифосфат.



Последовательность процесса гранулогенеза и синтеза гранулярных белков на разных стадиях развития миелоидных клеток [8]. MB — миелобласт; PM — промиелоцит; MC — миелоцит; MM — метамиелоцит; BC — палочкоядерный нейтрофил; PMN — сегментоядерный нейтрофил. Белки гранул: МПО — миелопероксидаза; PR-3 — протеиназа 3; НЭ — эластаза нейтрофилов; ЛФ — лактоферрин; ТС-1 — транскобаламин I; CRISP-3 — богатый цистеином секреторный белок-3

The sequence of the granulogenesis process and the synthesis of granular proteins at distinct stages of myeloid cell development [8]. MB — myeloblast; PM — promyelocyte; MC — myelocyte; MM — metamyelocyte; BC — band cell; PMN — polymorphonuclear neutrophil. Granule proteins: MPO — myeloperoxidase; PR-3 — proteinase 3; NE — neutrophil elastase; LF — lactoferrin; TC-1 — transcobalamin I; CRISP-3 — cysteine-rich secretory protein-3

промиелоцитов дают отрицательную реакцию на пероксидазу, хотя и содержат другие катионные белки. Пероксидаза появляется в нейтрофильных промиелоцитах кролика в первые недели постнатального развития и становится специфическим маркером гранул этих клеток только спустя определенное время после рождения [11].

На стадиях метамиелоцитов и палочкоядерных клеток образуются гранулы с высоким содержанием желатиназы, после чего образование гранул прекращается, секреторные везикулы образуются путем эндоцитоза [14]. Секреторные везикулы заслуживают внимания благодаря обширному набору мембраносвязанных белков, включая рецепторы

плазматической мембраны. Эти и другие данные свидетельствуют, что секреторная везикула является резервуаром белков плазматической мембраны нейтрофилов и других мембранных белков [5]. Последовательность процесса гранулогенеза и синтеза гранулярных белков на разных стадиях развития миелоидных клеток представлена на рисунке [8].

Зрелый нейтрофильный гранулоцит содержит сегментированное ядро, цитоплазматические гранулы, запас гликогена в виде большого количества немембранных округлых телец, хорошо развитый цитоскелет, состоящий из микротрубочек и микрофиламентов. Другие клеточные органеллы практически редуцированы: аппарат Гольджи и шероховатый эндоплазматический ретикулум значительно уменьшены, мало свободных рибосом, митохондрии единичные. Все эти морфологические признаки говорят о том, что нейтрофил представляет собой специализированную клетку на конечной стадии морфобиохимической дифференцировки, неспособную к клеточному делению [3].

## 2. Миграция нейтрофильных гранулоцитов

После созревания нейтрофилы выходят из костного мозга через плотно прилегающие поры синусоидального эндотелия и попадают в кровообращение [15]. У нейтрофилов, высвобождаемых из костного мозга, период полувыведения из кровотока составляет приблизительно 6 ч, а период полужизни в тканях длится несколько дольше. Периоды жизни нейтрофилов могут модулироваться растворимыми сигналами. При воздействии таких стимулов, как фактор некроза опухоли (TNF $\alpha$ ) и лиганд Fas (CD95), нейтрофилы подвергаются апоптозу или запрограммированной гибели клеток [16, 17]. Большое количество нейтрофилов и их короткий период полужизни подразумевают, что должны существовать специальные механизмы удаления нейтрофилов. Показано, что сигнальная система, включающая стромальный фактор 1 (SDF-1) и CXCR-рецептор хемокинов 4 (CXCR4), вовлечена в клиренс нейтрофилов. CXCR4, связанный с G-белком рецептор, экспрессируется в небольшом количестве в зрелом нейтрофиле. С возрастом нейтрофилы изменяют свой фенотип и активируют CXCR4.

Это изменение поддерживает возвращение нейтрофилов в костный мозг через хемоаттрактант SDF-1 (также известный как CXCL12). Вернувшись в костный мозг, нейтрофилы фагоцитируются стромальными макрофагами [18]. Согласно общепринятому мнению, стареющие или апоптотические нейтрофилы

кровотока также удаляются макрофагами печени и селезеночными макрофагами (то есть ретикулоэндотелиальной системой). Однако эти данные были получены на основании радиоактивной маркировки выделенных, а затем снова введенных нейтрофилов [19], но прижизненная визуализация не выявила, что нейтрофилы поглощаются макрофагами в любом из этих органов [20]. Приблизительно 30 000 нейтрофилов в норме мигрируют в ротовую полость каждую минуту, это составляет только <1 % нейтрофилов, производимых каждый день [21]. Тем не менее, если это будет происходить по всему желудочно-кишечному тракту, то наверняка приведет к значительной элиминации нейтрофилов. Недавние работы показали, что нейтрофилы и в свободных от патогенов условиях проникают во многие ткани, в том числе и в кишечник [22], что подтверждает результаты более раннего исследования по ишемии-реперфузии в кишечнике, в котором нейтрофилы обнаруживались в интерстиции кишечника [23].

Чтобы попасть в место проникновения микроорганизмов, нейтрофилы должны пересекать сосудистую стенку. Пересечение происходит в основном в посткапиллярных венах. Здесь стенка сосуда довольно тонкая, а диаметр достаточно мал, чтобы нейтрофилы могли вступать в контакт со стенкой сосуда, но достаточно велик, чтобы не быть заблокированным нейтрофилами после их контакта с эндотелием [24]. Начальное прикрепление нейтрофилов к эндотелию определяется эндотелиальными клетками, реагирующими на такие стимулы, как TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-17, которые генерируются во время инфекции или воспаления. Такая стимуляция приводит к экспрессии P-селектина, E-селектина, а также членов суперсемейства интегринов [ICAM и VCAM (васкулярные молекулы клеточной адгезии)] на внутренней эндотелиальной поверхности сосудов. Селектины связывают PSGL-1 (P-селектин-лиганд 1) и L-селектин, которые экспрессируются конститутивно на кончиках нейтрофильных микроворсинок [25–27]. Эти связи образуются и отсоединяются последовательно, обеспечивая эффект роллинга нейтрофилов по поверхности сосуда.

После установления прочной адгезии трансэндотелиальная миграция может осуществляться двумя путями: трансклеточным, посредством которого нейтрофилы проникают в отдельные эндотелиальные клетки, или параклеточным, посредством которого нейтрофилы проходят между эндотелиальными клетками. Ключевыми игроками, участвующими в направлении к параклеточной или трансклеточной

миграции, вновь являются основные нейтрофильные  $\beta_2$ -интегрины LFA-1 и Mac-1 и их лиганды ICAM-1 и ICAM-2 [28].

### 3. Фагоцитоз и дегрануляция

Нейтрофил является профессиональным фагоцитом, а фагоцитоз — одной из его основных функций. После опсонизации микроорганизма и взаимодействия с соответствующими рецепторами, такими как рецепторы Fc $\gamma$ , лектины С-типа или рецепторы комплемента, инициируется стадия поглощения. Псевдоподии охватывают фагоцитируемый объект, происходит инвагинация мембраны и микроорганизм погружается внутрь фагоцита в образуемую фагоцитарную вакуоль [29]. Это опосредуется сложным путем активации внутриклеточных сигнальных каскадов вместе с перестройками цитоскелета. Во время этого процесса азурофильные и специфические гранулы сливаются с фагосомой и высвобождают в нее свое антимикробное содержимое. В то же время никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидаза (НАДФН-оксидаза) собирается из группы мембраносвязанных флавоцитохромов (цитохрома b<sub>558</sub>, состоящего из субъединиц gp91<sup>phox</sup> и p22<sup>phox</sup>) и цитоплазматических компонентов (p47<sup>phox</sup>, p67<sup>phox</sup>, p40<sup>phox</sup>, Rac) [30, 31]. Активность НАДФН-оксидазы приводит к образованию кислородных радикалов и продуктов их реакции. Эти продукты все вместе известны как активные формы кислорода (включая супероксидный радикал — O<sub>2</sub><sup>•-</sup>, гидроксильный радикал — HO<sup>•</sup>, пероксид водорода — H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), которые поступают в фагоцитарную вакуоль, где они способствуют уничтожению микроорганизмов [31]. НАДФН-оксидаза имеет решающее значение для уничтожения микроорганизмов, так как отсутствие или нарушение функции этого фермента приводит к хронической гранулематозной болезни, которая характеризуется значительной предрасположенностью к бактериальной и грибковой инфекциям [32].

Необходимо отметить, что дегрануляция инициируется уже в момент контакта нейтрофила с фагоцитируемым объектом, часть гранул, расположенных вблизи наружной клеточной мембраны, разрывается, их мембраны сливаются с клеточной мембраной, а содержимое высвобождается во внеклеточное пространство [11]. Но что характерно, дегрануляция во внеклеточное пространство и в фаголизосому регулируется дифференцированно. Первый вариант дегрануляции определяет последовательность мобилизации, в которой в первую очередь в ответ на стимулы дегранулируют более легкие гранулы (секреторные везикулы > же-

латиназные гранулы > специфические гранулы > азурофильные гранулы). При последнем варианте дегрануляции (образование фаголизосом) с фагоцитарной вакуолью преимущественно сливаются азурофильные и специфические гранулы [5], что позволяет сразу доставлять в фагосому максимально полный набор антибиотических соединений и обеспечивать функционирование НАДФН-оксидазы.

Говоря о регуляции процесса фагоцитоза, следует отметить, что в ходе фагоцитоза в течение 6 ч усиливается экспрессия 305 генов и снижается — 297 [33]. В соответствии с представлением о нейтрофилах как первой линии защиты эти исследования показали усиление экспрессии различных провоспалительных медиаторов в нейтрофилах вскоре после начала процесса фагоцитоза. Среди таких генов были гены, кодирующие хемокины и цитокины, необходимые для привлечения макрофагов, Т-клеток и нейтрофилов и для модуляции их воспалительного ответа [моноцитарный хемотаксический белок MCP-1, также известный как CCL2, макрофагальные ингибиторные белки MIP-1 $\alpha$  (CCL3), MIP-2 $\alpha$  (CXCL2), MIP-2 $\beta$  (CXCL2), MIP-3 $\alpha$  (CCL20), онкостатин М и IL-1 $\beta$ ] [33, 34]. Следом за ранним провоспалительным ответом нейтрофилы инициируют дальнейший транскрипционный ответ, способствующий апоптозу и дальнейшему поглощению и перевариванию макрофагами. На этом этапе усиливается экспрессия генов, кодирующих проапоптотические белки, включая медиаторы и рецепторы внешнего апоптотического пути (TNF $\alpha$ , TRAIL, TNFR-1 и TRAILR), каспазы 1 и BAX (белка Bcl-2-семейства), а также членов TLR2-пути проведения сигнала (TLR2, киназы-1, ассоциированной с рецептором IL-1 $\beta$ , каспазы-8, IL-1 $\beta$ , антагониста рецептора IL-1 $\beta$  и легкой цепи транскрипционного фактора NF $\kappa$ B — NF $\kappa$ B1) [33]. Важно, что фагоцитоз-индуцированный апоптоз отменяется ингибированием белкового синтеза, что определенно указывает на регуляцию апоптоза нейтрофилов на трансляционном уровне [35].

Даже гибель нейтрофилов в очагах воспаления можно рассматривать как защитную реакцию макроорганизма. Установлено, например, что псевдотуберкулезные бактерии инактивируются не столько за счет фагоцитарных реакций, сколько в результате гибели нейтрофилов с накоплением в очагах воспаления продуктов распада ядер [36].

### 4. Нейтрофильные внеклеточные ловушки

В последние несколько лет интерес к «внеклеточному» функционированию нейтрофилов резко возрос благодаря обнаружению так

называемых нейтрофильных внеклеточных ловушек — NET (neutrophil extracellular traps) — внеклеточных нитей ДНК, связанных с пептидами и белками [37].

Со времени первого описания [38] феномен NET считается альтернативой гибели нейтрофилов либо в результате апоптоза, либо в результате пироптоза. Механизмы, лежащие в основе NETosis (как назвали этот путь клеточной гибели), были частично определены *in vitro*, как правило, путем анализа нейтрофилов, стимулированных в течение 1–3 ч с помощью форбол-12-миристат-13-ацетата в бессывороточных условиях или с очень низкими концентрациями сывороточных белков [39]. NETosis в таких экспериментальных условиях зависит от присутствия основной нейтрофильной сериновой протеазы эластазы [40], миелопероксидазы [41] и активной НАДФН-оксидазы [42]. Следовательно, NETosis не следует ожидать у пациентов с дефицитом миелопероксидазы, относительно распространенным наследственным заболеванием, или с хронической гранулематозной болезнью, которая является более тяжелым иммунодефицитом, характеризующимся неспособностью нейтрофилов продуцировать активные формы кислорода [43]. Поскольку дефицит миелопероксидазы не приводит к тяжелым клиническим проявлениям, можно предположить, что NETosis, как определено выше, играет незначительную (если таковая существует) роль в иммунной защите. Аналогичным образом пациенты с синдромом Папийона — Лефевра, нейтрофилы которых не имеют ни эластазы, ни других сериновых протеаз и, следовательно, не могут поддерживать NETosis [44], не обладают повышенной восприимчивостью к системным инфекциям и, как правило, страдают только тяжелыми заболеваниями пародонта [45]. Было показано, что NET захватывают бактерии [46], грибы [47] и даже вирусы [48] и могут обеспечивать частичную защиту Т-клеток от заражения вирусом иммунодефицита человека [49]. Есть исследования, которые ставят под сомнение первоначальное наблюдение, что сети уничтожают захваченные бактерии [50]. Тем не менее, вероятно, улавливание жизнеспособных бактерий будет сдерживать микроорганизмы и таким образом предотвращать распространение инфекции.

По некоторым данным, NET способствуют патогенезу некоторых аутоиммунных заболеваний, при которых целевые антигены часто являются составляющими NET, включая ДНК, а также миелопероксидазу и протеиназу 3, как это наблюдается при системной красной волчанке и гранулематозе Вегенера [51].

Можно отметить и условно внеклеточный вариант умерщвления микроорганизмов нейтрофилами с помощью сети цитонем, которые представляют собой нитчатые тубуловезикулярные отростки живых нейтрофилов [52].

## 5. Нейтрофильные гранулоциты и системные воспалительные заболевания

Во время системных инфекций, приводящих к сепсису, тонко настроенные механизмы, которые регулируют последовательное рекрутирование нейтрофилов и моноцитов, становятся нерегулируемыми [53]. Клинически сепсис определяется инфекцией, сопровождающейся несколькими из следующих симптомов: лихорадкой, увеличением или уменьшением количества лейкоцитов, тахипноэ, отеком, гемодинамическими изменениями и высокими концентрациями хемокинов и С-реактивного белка в сыворотке [54, 55].

По мере обострения сепсиса развивается септический шок, приводящий к полиорганной недостаточности [55–57]. Кроме того, любая задержка иммунного ответа увеличивает смертность, а септический шок имеет самые высокие показатели смертности среди всех болезненных состояний инфекционной природы [58]. Хотя рекрутирование нейтрофилов является ключевым для защиты хозяина от инфекции, их избыточная мобилизация может привести к повреждению тканей организма.

В моделях эндотоксемии на людях и сепсиса на мышах высокие концентрации цитокинов и хемокинов, циркулирующих в плазме крови, нарушают процесс хемотаксиса нейтрофилов, активируя одновременно как нейтрофилы, так и эндотелий. Это также может привести к длительной иммуносупрессивной фазе. Например, действие высоких концентраций хемокинов плазмы на нейтрофилы приводит к снижению активности хемокиновых рецепторов у пациентов с тяжелой септической патологией [59].

Хотя и у людей, и у мышей наблюдаются сходные симптомы сепсиса, а механизмы, которые были объяснены на мышах, полезны для понимания сепсиса у людей, между экспериментальным и клиническим сепсисом существуют заметные различия. Во-первых, концентрации бактерий и бактериальных компонентов в кровотоке, а также их роль в прогрессировании заболевания отличаются у мышей и людей, поскольку грызуны гораздо более устойчивы к инфекциям по сравнению с людьми [60]. Кроме того, есть мнение, что критический компонент тяжелого сепсиса у людей — полиорганная недостаточность — не наблюдается

у грызунов в полном объеме, потому что мыши, которые получают высокие дозы липополисахаридов, умирают до того, как у них могут развиться эти осложнения [61].

## 6. Пластичность нейтрофильных гранулоцитов

Все больше данных свидетельствует о наличии различных функциональных подгрупп нейтрофилов, которые ответственны за различные роли в защитно-приспособительных реакциях организма во время инфекций, воспалений и рака [62–66]. У мышей, инфицированных бактерией *Staphylococcus aureus*, устойчивой к метициллину (MRSA), наблюдали три отдельные популяции нейтрофилов [66]. Каждая из этих популяций обладала уникальными спектрами продукции цитокинов и хемокинов, а также способностью экспрессировать поверхностные TLR и CD49d/CD11b. Как правило, нейтрофилы мышей с умеренным проявлением системной воспалительной реакции имели провоспалительный фенотип (IL-12<sup>+</sup>CCCL3<sup>+</sup>), в то время как нейтрофилы мышей с тяжелой формой синдрома системного воспалительного ответа — противовоспалительный (IL-10<sup>+</sup>CCCL2<sup>+</sup>) [66]. Эти «провоспалительные» и «противовоспалительные» нейтрофилы могут регулировать направление иммунного ответа при инфекции путем поляризации макрофагов M1 или M2 соответственно [67]. Подобные фенотипы нейтрофилов наблюдались у мышей с опухолями [68]. У добровольцев, которым вводили липополисахариды, также идентифицированы разные популяции нейтрофилов по сравнению с людьми, не получавшими липополисахаридов [64, 69].

Однако в описанных выше случаях нельзя исключить, что нейтрофилы корректировали свои фенотипы в соответствии с инфекцией или стрессором и не были отдельными линиями. Действительно, нейтрофилы довольно пластичны и способны к фенотипическим изменениям. При хроническом воспалении нейтрофилы обнаруживают различный набор молекул адгезии и хемокиновых рецепторов [70]. Патогены также способны вызывать фенотипические изменения нейтрофилов. Например, при инфицировании мышей *Trypanosoma cruzi* нейтрофилы принимают противовоспалительный фенотип с продукцией IL-10, одновременно ингибируя продукцию интерферона- $\gamma$  и пролиферацию Т-клеток [71]. При взаимодействии нейтрофилов с инвариантными натуральными киллерами (iNKT) CD1d-зависимым образом нейтрофильный противовоспалительный фенотип переходил в провоспалительный фенотип [72], что особенно интересно, поскольку

клетки iNKT могут распознавать аутоантигены и бактериальные антигены и продуцировать различные цитокины [73, 74].

## 7. Нейтрофильные гранулоциты и адаптивный иммунитет

Нейтрофилы также модулируют важные компоненты адаптивного иммунного ответа и могут регулировать активность В- и Т-клеток [75]. Нейтрофилы продуцируют фактор, активирующий В-клетки (BAFF, также известный как стимулятор лимфоцитов В), и лиганд, индуцирующий пролиферацию (APRIL), которые необходимы для выживания В-клеток и их активации [76]. В селезенке активация нейтрофилов с помощью липополисахаридов приводит к образованию BAFF, APRIL и IL-21, которые воздействуют на В-клетки маргинальной зоны, ответственные за продукцию антител к Т-независимым антигенам [77].

Нейтрофилы могут служить в качестве иммуносупрессоров, ингибируя пролиферацию и активацию Т-клеток, вероятно, благодаря значительному количеству аргиназы 1, присутствующей в нейтрофильных азурофильных гранулах, и продукции активных форм кислорода [69, 61]. С другой стороны, нейтрофилы могут также функционировать как антигенпрезентирующие клетки. Во время стимуляции интерфероном- $\gamma$  в нейтрофилах повышается уровень белков основного комплекса гистосовместимости II класса вместе с костимулирующими молекулами [78]. В результате нейтрофилы могут способствовать дифференцировке Th1 и Th17.

Таким образом, нейтрофилы можно рассматривать не только как профессиональные фагоциты, но и как клетки, способные выполнять значительный набор специализированных функций [79]. Они являются участниками и регуляторами многих процессов, таких как острое повреждение и репарация, рак [80], аутоиммунитет и хроническое воспаление [81]. Нейтрофилы также способствуют адаптивному иммунитету, облегчая развитие специфических адаптивных иммунных ответов или направляя последующий адаптивный иммунный ответ.

Активированные нейтрофилы способны продуцировать цитокины, хемокины и другие биологически активные соединения. Конечно, из-за значительной редукции трансляционного аппарата уровень такой продукции очень низкий, но если учесть, в каком количестве нейтрофилы скапливаются в очагах воспаления, не исключено, что такой синтез может иметь биологическое значение, при этом главным «оружием» нейтрофилов являются соединения,



синтезированные в процессе гранулоцитогенеза в костном мозге. Гранулы нейтрофилов содержат широкий спектр биологически активных веществ (дефенсины, кателицидины, протеазы, лактоферрин, миелопероксидаза и др.), которые не только являются антимикробными соединениями, но и проявляют различные иммунорегуляторные свойства [82–86].

## Литература

- Мечников И.И. Невосприимчивость в инфекционных заболеваниях. – СПб.: Издание К.Л. Риккера, 1903. [Metchnikoff E. Nevospriimchivost' v infektsionnykh zabolevaniyakh. Saint Petersburg: K.L. Rikker; 1903. (In Russ.)]
- Пигаревский В.Е. Зернистые лейкоциты и их свойства. – М.: Медицина, 1978. [Pigarevsky VE. Zernistyey leykotsity i ikh svoystva. Moscow: Meditsina; 1978. (In Russ.)]
- Klebanoff SJ, Clark RA. The neutrophil: function and clinical disorders. Amsterdam: Elsevier; 1978.
- Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. – 2-е изд. – Новосибирск: Наука, 1989. [Mayanskii AN, Mayanskii DN. Ocherki o neytrofile i makrofage. 2<sup>nd</sup> ed. Novosibirsk: Nauka; 1989. (In Russ.)]
- Shah B, Burg N, Pillinger MH. Chapter — Neutrophils. In: Kelley and Firestein's textbook of rheumatology (tenth edition). Ed. by G.S. Firestein, R.C. Budd, S.E. Gabriel, I.B. McInnes. Elsevier; 2017. P. 169–188.e3. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-31696-5.00011-5>.
- Lord BI, Bronchud MH, Owens S, et al. The kinetics of human granulopoiesis following treatment with granulocyte colony-stimulating factor *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989;86(23):9499–9503. <https://doi.org/10.1073/pnas.86.23.9499>.
- Bainton DF, Ulliyot JL, Farquhar MG. The development of neutrophilic polymorphonuclear leukocytes in human bone marrow. *J Exp Med*. 1971;134(4):907–934. <https://doi.org/10.1084/jem.134.4.907>.
- Faurschou M, Borregaard N. Neutrophil granules and secretory vesicles in inflammation. *Microbes Infect*. 2003;5(14):1317–1327. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2003.09.008>.
- Nauseef WM, McCormick S, Yi H. Roles of heme insertion and the mannose-6-phosphate receptor in processing of the human myeloid lysosomal enzyme, myeloperoxidase. *Blood*. 1992;80(10):2622–2633.
- Bainton DF, Farquhar MG. Origin of granules in polymorphonuclear leukocytes. Two types derived from opposite faces of the Golgi complex in developing granulocytes. *J Cell Biol*. 1966;28(2):277–301. <https://doi.org/10.1083/jcb.28.2.277>.
- Пигаревский В.Е. О секреторной активности полиморфноядерных лейкоцитов // Архив патологии. – 1982. – Т. 44. – № 5. – С. 3–12. [Pigarevsky VE. Secretory activity of polymorphonuclear leukocytes. *Archives of pathology*. 1982;44(5):3–12. (In Russ.)]
- Borregaard N, Lollike K, Kjeldsen L, et al. Human neutrophil granules and secretory vesicles. *Eur J Haematol*. 1993;51(4):187–198. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.1993.tb00629.x>.
- Owen CA, Campbell EJ. The cell biology of leukocyte-mediated proteolysis. *J Leukoc Biol*. 1999;65(2):137–150. <https://doi.org/10.1002/jlb.65.2.137>.
- Borregaard N, Swensen O, Theilgaard-Munch K. Neutrophil granules: A library of innate immunity proteins. *TRENDS in Immunology*. 2007;28(8):340–345. <https://doi.org/10.1016/j.it.2007.06.002>.
- Weiss L. Transmural cellular passage in vascular sinuses of rat bone marrow. *Blood*. 1970;36(2):189–208.
- Murray J, Barbara JA, Dunkley SA, et al. Regulation of neutrophil apoptosis by tumor necrosis factor-alpha: requirement for TNFR55 and TNFR75 for induction of apoptosis *in vitro*. *Blood*. 1997;90(7):2772–2783.
- Tortorella C, Piazzolla G, Spaccavento F, et al. Spontaneous and Fas-induced apoptotic cell death in aged neutrophils. *J Clin Immunol*. 1998;18(5):321–329. <https://doi.org/10.1023/a:1023286831246>.
- Martin C, Burdon PC, Bridger G, et al. Chemokines acting via CXCR2 and CXCR4 control the release of neutrophils from the bone marrow and their return following senescence. *Immunity*. 2003;19(4):583–593. [https://doi.org/10.1016/S1074-7613\(03\)00263-2](https://doi.org/10.1016/S1074-7613(03)00263-2).
- Uchida T, Nemoto T, Yui T, et al. Use of technetium-99m as a radioactive label to study migratory patterns of leukocytes. *J Nucl Med*. 1979;20(11):1197–1200.
- Kubes P. The enigmatic neutrophil: what we do not know. *Cell Tissue Res*. 2018;371:399–406. <https://doi.org/10.1007/s00441-018-2790-5>.
- Landzberg M, Doering H, Aboodi GM, et al. Quantifying oral inflammatory load: oral neutrophil counts in periodontal health and disease. *J Periodontol Res*. 2015;50(3):330–336. <https://doi.org/10.1111/jre.12211>.
- Casanova-Acebes M, Nicolás-Ávila JA, Li JL, et al. Neutrophils instruct homeostatic and pathological states in naive tissues. *J Exp Med*. 2018;215(11):2778–2795. <https://doi.org/10.1084/jem.20181468>.
- Kubes P, Hunter J, Granger DN. Ischemia/reperfusion-induced feline intestinal dysfunction: importance of granulocyte recruitment. *Gastroenterology*. 1992;103(3):807–812. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(92\)90010-v](https://doi.org/10.1016/0016-5085(92)90010-v).
- Borregaard N. Neutrophils, from marrow to microbes. *Immunity*. 2010;33(5):657–670. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2010.11.011>.
- Bruehl RE, Moore KL, Loran DE, et al. Leukocyte activation induces surface redistribution of P-selectin glycoprotein ligand-1. *J Leukoc Biol*. 1997;61(4):489–499. <https://doi.org/10.1002/jlb.61.4.489>.
- Stegmaier M, Borges E, Berger J, et al. The E-selectin ligand ESL-1 is located in the Golgi as well as on microvilli on the cell surface. *J Cell Sci*. 1997;110(Pt6):687–694.
- Buscher K, Riese SB, Shakibaei M, et al. The transmembrane domains of L-selectin and CD44 regulate receptor cell surface positioning and leukocyte adhesion under flow. *J Biol Chem*. 2010;285(18):13490–13497. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.102640>.
- Filippi MD. Neutrophil transendothelial migration: updates and new perspectives. *Blood*. 2019;133(20):2149–2158. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-12-844605>.

29. Dale DC, Boxer L, Liles WC. The phagocytes: neutrophils and monocytes. *Blood*. 2008;112(4):935–945. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-12-077917>.
30. Kruger P, Saffarzadeh M, Weber ANR, et al. Neutrophils: between host defence, immune modulation, and tissue injury. *PLoS Pathog*. 2015;11(3):e1004651. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004651>.
31. Segal AW. How neutrophils kill microbes. *Annu Rev Immunol*. 2005;23:197–223. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.23.021704.115653>.
32. Buvelot H, Posfay-Barbe KM, Linder P, et al. *Staphylococcus aureus*, phagocyte NADPH oxidase and chronic granulomatous disease. *FEMS Microbiol Rev*. 2017;41(2):139–157. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuw042>.
33. Kobayashi SD, Braughton KR, Whitney AR, et al. Bacterial pathogens modulate an apoptosis differentiation program in human neutrophils. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(19):10948–10953. <https://doi.org/10.1073/pnas.1833375100>.
34. Kobayashi SD, Voyich JM, Braughton KR, DeLeo FR. Down-regulation of proinflammatory capacity during apoptosis in human polymorphonuclear leukocytes. *J Immunol*. 2003;170(6):3357–3368. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.170.6.3357>.
35. Kobayashi SD, DeLeo FR. An apoptosis differentiation programme in human polymorphonuclear leucocytes. *Biochem Soc Trans*. 2004;32(Pt3):474–476. <https://doi.org/10.1042/BST0320474>.
36. Пигаревский В.Е. Роль гранулоцитов и макрофагов в неспецифической резистентности организма (морфологические аспекты проблемы) // Морфофункциональные аспекты неспецифической резистентности и демиелинизирующих заболеваний. Клеточно-тканевые факторы неспецифической резистентности. – Л., 1981. – С. 3–17. [Pigarevsky VE. Rol' granulotsitov i makrofagov v nespetsificheskoy rezistentnosti organizma (morfologicheskie aspekty problemy). In: Morfofunktsional'nye aspekty nespetsificheskoy rezistentnosti i demieliniziruyushchikh zabolovaniy. Kletочно-тканевые факторы неспецифической резистентности. Leningrad; 1981. P. 3–17. (In Russ.)]
37. Долгушин И.И., Андреева Ю.С., Савочкина А.Ю. Нейтрофильные внеклеточные ловушки и методы оценки функционального статуса нейтрофилов. – М.: ПАМН, 2009. [Dolgushin II, Andreeva YuS, Savochkina AYU. Neytrofil'nye vnekletochnye lovushki i metody otsenki funktsional'nogo statusa neytrofilov. Moscow: RAMN; 2009. (In Russ.)]
38. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004;303(5663):1532–1535. <https://doi.org/10.1126/science.1092385>.
39. Fuchs TA, Abed U, Goosmann C, et al. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. *J Cell Biol*. 2007;176(2):231–241. <https://doi.org/10.1083/jcb.200606027>.
40. Papayannopoulos V, Metzler KD, Hakkim A, Zychlinsky A. Neutrophil elastase and myeloperoxidase regulate the formation of neutrophil extracellular traps. *J Cell Biol*. 2010;191(3):677–691. <https://doi.org/10.1083/jcb.201006052>.
41. Metzler KD, Fuchs TA, Nauseef WM, et al. Myeloperoxidase is required for neutrophil extracellular trap formation: implications for innate immunity. *Blood*. 2011;117(3):953–959. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-06-290171>.
42. Hakkim A, Fuchs TA, Martinez NE, et al. Activation of the Raf-MEK-ERK pathway is required for neutrophil extracellular trap formation. *Nat Chem Biol*. 2011;7(2):75–77. <https://doi.org/10.1038/nchembio.496>.
43. Bianchi M, Hakkim A, Brinkmann V, et al. Restoration of NET formation by gene therapy in CGD controls aspergillosis. *Blood*. 2009;114(13):2619–2622. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-05-221606>.
44. Nauseef WM, Borregaard N. Neutrophils at work. *Nat Immunol*. 2014;15(7):602–611. <https://doi.org/10.1038/ni.2921>.
45. Haneke E. The Papillon-Lefevre syndrome: keratosis palmoplantaris with periodontopathy. Report of a case and review of the cases in the literature. *Hum Genet*. 1979;51(1):1–35. <https://doi.org/10.1007/BF00278288>.
46. McDonald B, Urrutia R, Yipp BG, et al. Intravascular neutrophil extracellular traps capture bacteria from the bloodstream during sepsis. *Cell Host Microbe*. 2012;12(3):324–333. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2012.06.011>.
47. Urban CF, Reichard U, Brinkmann V, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps capture and kill *Candida albicans* yeast and hyphal forms. *Cell Microbiol*. 2006;8:668–676. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2005.00659.x>.
48. Jenne CN, Wong CH, Zemp FJ, et al. Neutrophils recruited to sites of infection protect from virus challenge by releasing neutrophil extracellular traps. *Cell Host Microbe*. 2013;13(2):169–180. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.01.005>.
49. Saitoh T, Komano J, Saitoh Y, et al. Neutrophil extracellular traps mediate a host defense response to human immunodeficiency virus-1. *Cell Host Microbe*. 2012;12(1):109–116. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2012.05.015>.
50. Menegazzi R, Declève E, Dri P. Killing by neutrophil extracellular traps: Fact or folklore? *Blood*. 2012;119(5):1214–1216. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-07-364604>.
51. Sangaletti S, Tripodo C, Chiodoni C, et al. Neutrophil extracellular traps mediate transfer of cytoplasmic neutrophil antigens to myeloid dendritic cells toward ANCA induction and associated autoimmunity. *Blood*. 2012;120(15):3007–3018. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-03-416156>.
52. Galkina SI, Fedorova NV, Golenkina EA, et al. Cytonemes versus neutrophil extracellular traps in the fight of neutrophils with microbes. *Int J Mol Sci*. 2020;21(2):586. <https://doi.org/10.3390/ijms21020586>.
53. Reddy RC, Standiford TJ. Effects of sepsis on neutrophil chemotaxis. *Curr Opin Hematol*. 2010;17(1):18–24. <https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e32833338f3>.
54. Козлов В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии. – СПб.: Диалект, 2008. [Kozlov VK. Sepsis: etiologiya, immunopatogenez, kontseptsiya sovremennoy immunoterapii. Saint Petersburg: Dialekt; 2008. (In Russ.)]
55. Van der Poll T, van de Veerdonk FL, Scicluna BP, Netea MG. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(7):407–420. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.36>.

56. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Юрченко Л.Н. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6. – № 4. – С. 9–21. [Gusev EY, Chereshev VA, Yurchenko LN. Systemic inflammation from the standpoint of the theory of a typical pathological process. *Cytokines and inflammation*. 2007;6(4):9–21. (In Russ.)]
57. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления // Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14. – № 1-2. – С. 9–20. [Chereshev VA, Gusev EYu. Immunological and pathophysiological mechanisms of systemic inflammation. *Medical immunology*. 2012;14(1-2):9–20. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2012-1-2-9-20>.
58. Daviaud F, Grimaldi D, Dechartres A, et al. Timing and causes of death in septic shock. *Ann Intensive Care*. 2015;5(1):16. <https://doi.org/10.1186/s13613-015-0058-8>.
59. Cummings CJ, Martin TR, Frevert CW, et al. Expression and function of the chemokine receptors CXCR1 and CXCR2 in sepsis. *J Immunol*. 1999;162(4):2341–2346.
60. Fink MP. Animal models of sepsis. *Virulence*. 2014;5(1):143–153. <https://doi.org/10.4161/viru.26083>.
61. Liew PX, Kubes P. The neutrophil's role during health and disease. *Physiol Rev*. 2019;99(2):1223–1248. <https://doi.org/10.1152/physrev.00012.2018>.
62. Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А. и др. Нейтрофильные гранулоциты: новый взгляд на «старых игроков» на иммунологическом поле // Иммунология. – 2015. – Т. 36. – № 4. – С. 257–265. [Nesterova IV, Kolesnikova NV, Chudilova GA, et al. Neutrophilic granulocytes: a new look at the “old players” in the immunological field. *Immunology*. 2015;36(4):257–265. (In Russ.)]
63. 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 IV, Kolesnikova NV, Chudilova GA, et al. Neutrophilic granulocytes: a new look at the “old players” on the immunological field. Part 2. *Infection and immunity*. 2018;8(1):7–18. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2018-1-7-18>.
64. Kamp VM, Pillay J, Lammers JW, et al. Human suppressive neutrophils CD16bright/CD62Ldim exhibit decreased adhesion. *J Leukoc Biol*. 2012;92(5):1011–1020. <https://doi.org/10.1189/jlb.0612273>.
65. Pillay J, Ramakers BP, Kamp VM, et al. Functional heterogeneity and differential priming of circulating neutrophils in human experimental endotoxemia. *J Leukoc Biol*. 2010;88(1):211–220. <https://doi.org/10.1189/jlb.1209793>.
66. Tsuda Y, Takahashi H, Kobayashi M, et al. Three different neutrophil subsets exhibited in mice with different susceptibilities to infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Immunity*. 2004;21(2):215–226. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2004.07.006>.
67. Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: *in vivo* veritas. *J Clin Invest*. 2012;122(3):787–795. <https://doi.org/10.1172/JCI59643>.
68. Fridlender ZG, Sun J, Kim S, et al. Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF-beta: “N1” versus “N2” TAN. *Cancer Cell*. 2009;16(3):183–194. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.06.017>.
69. Pillay J, Kamp VM, van Hoffen E, et al. A subset of neutrophils in human systemic inflammation inhibits T cell responses through Mac-1. *J Clin Invest*. 2012;122(1):327–336. <https://doi.org/10.1172/JCI57990>.
70. Johnston B, Burns AR, Suematsu M, et al. Chronic inflammation upregulates chemokine receptors and induces neutrophil migration to monocyte chemoattractant protein-1. *J Clin Invest*. 1999;103(9):1269–1276. <https://doi.org/10.1172/JCI5208>.
71. Tosello Boari J, Amezcua Vesely MC, Bermejo DA, et al. IL-17RA signaling reduces inflammation and mortality during *Trypanosoma cruzi* infection by recruiting suppressive IL-10-producing neutrophils. *PLoS Pathog*. 2012;8(4):e1002658. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002658>.
72. De Santo C, Arscott R, Booth S, et al. Invariant NKT cells modulate the suppressive activity of IL-10-secreting neutrophils differentiated with serum amyloid A. *Nat Immunol*. 2010;11(11):1039–1046. <https://doi.org/10.1038/ni.1942>.
73. Lee WY, Moriarty TJ, Wong CH, et al. An intravascular immune response to *Borrelia burgdorferi* involves Kupffer cells and iNKT cells. *Nat Immunol*. 2010;1(4):295–302. <https://doi.org/10.1038/ni.1855>.
74. Liew PX, Lee WY, Kubes P. iNKT cells orchestrate a switch from inflammation to resolution of sterile liver injury. *Immunity*. 2017;47(4):752–765.e5. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.09.016>.
75. Долгушин И.И. Взаимодействие нейтрофилов с иммунокомпетентными клетками // Моделирование и клиническая характеристика фагоцитарных реакций: сб. науч. трудов / под ред. А.Н. Маянского. – Горький, 1989. – С. 74–81. [Dolgushin II. Vzaimodeystvie neytrofilov s immunokompetentnymi kletkami. In: Modelirovanie i klinicheskaya kharakteristika fagotsitarnykh reaktsiy. Ed. by A.N. Mayanskii. Gor'kiy; 1989. P. 74–81. (In Russ.)]
76. Scapini P, Bazzoni F, Cassatella MA. Regulation of B-cell-activating factor (BAFF)/B lymphocyte stimulator (BLyS) expression in human neutrophils. *Immunol Lett*. 2008;116(1):1–6. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2007.11.009>.
77. Puga I, Cols M, Barra CM, et al. B cell-helper neutrophils stimulate the diversification and production of immunoglobulin in the marginal zone of the spleen. *Nat Immunol*. 2011;13(2):170–180. <https://doi.org/10.1038/ni.2194>.
78. Abi Abdallah DS, Egan CE, Butcher BA, Denkers EY. Mouse neutrophils are professional antigen-presenting cells programmed to instruct Th1 and Th17 T-cell differentiation. *Int Immunol*. 2011;23(5):317–326. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxr007>.
79. Долгушин И.И., Мезенцева Е.А., Савочкина А.Ю., Кузнецова Е.К. Нейтрофил как «многофункциональное устройство» иммунной системы // Инфекция и иммунитет. – 2019. – Т. 9. – № 1. – С. 9–38. [Dolgushin II, Mezentseva EA, Savochkina AYu, Kuznetsova EK. Neutrophil as a multifunctional relay in immune system. *Infection and immunity*. 2019;9(1):9–38. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2019-1-9-38>.

80. Treffers LW, Hiemstra IH, Kuijpers TW, et al. Neutrophils in cancer. *Immunol Rev.* 2016;273(1):312–328. <https://doi.org/10.1111/imr.12444>.
81. Soehnlein O, Steffens S, Hidalgo A, Weber C. Neutrophils as protagonists and targets in chronic inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(4):248–261. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.10>.
82. Кокряков В.Н., Алешина Г.М., Шамова О.В., и др. Современная концепция об антимикробных пептидах как молекулярных факторах иммунитета // Медицинский академический журнал. – 2010. – Т. 10. – № 4. – С. 149–160. [Kokryakov VN, Aleshina GM, Shamova OV, et al. Modern concept of antimicrobial peptides as molecular factors of the immunity. *Medical Academic Journal.* 2010;10(4):149–160. (In Russ.)]
83. Шамова О.В., Орлов Д.С., Кокряков В.Н., Корнева Е.А. Антимикробные пептиды в реализации различных защитных функций организма // Медицинский академический журнал. – 2013. – Т. 13. – № 3. – С. 42–52. [Shamova OV, Orlov DS, Kokryakov VN, Kornerva EA. Antimicrobial peptides in the realization of varied host defense reactions. *Medical Academic Journal.* 2013;13(3):42–52. (In Russ.)]
84. Алешина Г.М. Лактоферрин — эндогенный регулятор защитных функций организма // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19, № 1. – С. 35–44. [Aleshina GM. Lactoferrin — an endogenous regulator of the protective functions of the organism. *Medical Academic Journal.* 2019;19(1):35–44. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/MAJ19135-44>.
85. Елизарова А.Ю., Костевич В.А., Войнова И.В., Соколов А.В. Лактоферрин как перспективное средство в терапии метаболического синдрома: от молекулярных механизмов до клинических испытаний // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19. – № 1. – С. 45–64. [Elizarova AYu, Kostevich VA, Voynova IV, Sokolov AV. Lactoferrin as a promising remedy for metabolic syndrome therapy: from molecular mechanisms to clinical trials. *Medical Academic Journal.* 2019;19(1):45–64. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/MAJ19145-64>.
86. Arnhold J. The dual role of myeloperoxidase in immune response. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):8057. <https://doi.org/10.3390/ijms21218057>.

### Сведения об авторе / Information about the author

Галина Матвеевна Алешина — д-р биол. наук, доцент, заведующая лабораторией общей патологии отдела общей патологии и патологической физиологии, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0003-2886-7389>. SPIN-код: 4479-0630. E-mail: [aleshina.gm@iemspb.ru](mailto:aleshina.gm@iemspb.ru).

Galina M. Aleshina — Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Head of the Laboratory of General Pathology of the Department of General Pathology and Pathological Physiology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-2886-7389>. SPIN-code: 4479-0630. E-mail: [aleshina.gm@iemspb.ru](mailto:aleshina.gm@iemspb.ru).