

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 2(32)

2024 г.

Учредитель

Государственное учреждение
«Республиканский научно-
практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»

Журнал включен в

Перечень научных изданий
Республики Беларусь
для опубликования
диссертационных исследований
по медицинской и биологической
отраслям науки
(31.12.2009, протокол 25/1)

Журнал зарегистрирован

Министерством информации
Республики Беларусь,
Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 27.09.24
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 120 экз.
Усл. печ. л. 21,25. Уч.-изд. л. 12,94.
Зак. 524.

Издатель ГУ «Республиканский
научно-практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»
Свидетельство N 1/410 от 14.08.2014

Отпечатано в
КУП «Редакция газеты
«Гомельская праўда»
г. Гомель, ул. Полесская, 17а

ISSN 2074-2088

Главный редактор,

председатель редакционной коллегии

А.В. Рожко (д.м.н., профессор)

Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., профессор, зам. гл. редактора),
В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Беляковский (д.м.н.,
профессор), К.Н. Буздакин (к.т.н., доцент), Н.Г. Власова (д.б.н.,
профессор, научный редактор), А.В. Величко (к.м.н., доцент),
И.В. Веякин (к.б.н., доцент), Н.Н. Веякина (к.б.н., отв.
секретарь), А.В. Воропаева (к.б.н., доцент), Д.И. Гавриленко
(к.м.н.), М.О. Досина (к.б.н., доцент), А.В. Жарикова (к.м.н.),
С.В. Зыблева (д.м.н., доцент), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор),
А.В. Кортаев (к.м.н., доцент), А.Н. Лызилов (д.м.н., профессор),
А.В. Макарич (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор),
В.М. Мицура (д.м.н., доцент), Я.Л. Навменова (к.м.н.,
доцент), Э.А. Надыров (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н.,
профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), Э.А. Повелица
(к.м.н.), А.С. Подгорная (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент),
И.П. Ромашевская (к.м.н.), А.П. Саливончик (к.б.н.), А.Е. Силин
(к.б.н., доцент), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), И.О. Стома
(д.м.н., профессор), Н.И. Шевченко (к.б.н., доцент), Ю.И. Ярец
(к.м.н., доцент)

Редакционный совет

А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), О.В. Алейникова
(д.м.н., чл.-кор. НАН РБ, Минск), С.С. Алексанин (д.м.н.,
профессор, Санкт-Петербург), Е.Л. Богдан (Минск),
Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва),
А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов
(д.м.н., академик РАМН, Москва), В.И. Жарко (Минск),
К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов
(д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Е.Н. Кроткова (к.м.н.,
доцент, Минск), Н.Г. Кручинский (д.м.н., профессор, Пинск),
Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.Л. Пиневиц (Минск),
В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), А.Л. Усс
(д.м.н., профессор, Минск), В.А. Филонюк (д.м.н., профессор,
Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Д. Шило (Минск)

Технический редактор

С.Н. Никонович

Корректор

Н.Н. Юрченко

Адрес редакции 246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,
ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97
<http://www.mbp.rcrm.by> e-mail: mbp@rcrm.by

© Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека», 2024

№ 2(32)

2024

Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

Founder

Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

Journal registration
by the Ministry of information
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

ISSN 2074-2088

Обзоры и проблемные статьи

**А.В. Рожко, С.В. Зыблева, А.В. Жарикова,
В.М. Мицура, Н.Н. Багинская**

Роль государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» в системе здравоохранения и перспективы его развития

7

Э.В. Вист, А.В. Бойко, М.М. Селицкий

Воспаление как движущая сила нейродегенерации. Основы персонализированной диагностики и лечения (обзор литературы)

15

**Ж.М. Козич, В.Н. Мартинков, Н.Н. Климович,
Т.В. Руденкова, С.А. Костюк,
Н.В. Сердюкова**

Новые подходы в диагностике и терапии множественной миеломы (обзор литературы)

23

Н.И. Тимофеева, Е.Г. Жук

Оценка жесткости паренхимы почечного аллотрансплантата сдвиговой волновой соноэластографией (обзор литературы)

29

Медико-биологические проблемы

**Т.Э. Владимирская, И.Э. Адзериho,
А.М. Устемчук**

Оценка эндотелиального апоптоза в легочных артериях крыс с монокроталин-индуцированной легочной артериальной гипертензией

37

**Н.Г. Власова, К.Н. Буздалькин, Л.Н. Эвентова,
А.Н. Матарас, Г.Н. Евтушкова,
Д.Б. Куликович**

Реконструкция индивидуализированных доз внутреннего облучения в условиях неопределенности и неполных данных СИЧ-измерений

44

Д.Б. Куликович

Сравнительный анализ методов реконструкции индивидуализированных доз внешнего облучения населения, проживающего на радиоактивно-загрязненной территории

50

Reviews and problem articles

**A.V. Rozhko, S.V. Zybleva, A.V. Zharikova,
V.M. Mitsura, N.N. Baginskaya**

The role of state institution «Republican research center for radiation medicine and human ecology» in the healthcare system and its development prospects

E.V. Vist, A.V. Boika, M.M. Sialitski

Inflammation as a driving force of neurodegeneration. Fundamentals of personalized diagnostics and treatment

**Zh.M. Kozich, V.N. Martinkov, N.N. Klimovich,
T.V. Rudenkova, S.A. Kostyuk,
N.V. Serdyukova**

New approaches in the diagnosis and treatment of multiple myeloma (review)

N.I. Timofeeva, E.G. Zhuk

Shear wave ultrasound elastography in assessing the stiffness of the renal allograft parenchyma (literature review)

Medical-biological problems

**T.Ye. Vladimirskaja, I.Ye. Adzeriho,
A.M. Ustemchuk**

Assessment of endothelial apoptosis in the pulmonary arteries of rats with monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension

**N.G. Vlasova, K.N. Buzdalkin, L.N. Eventova,
A.N. Mataras, G.N. Yevtushkova,
D.B. Kulikovich**

Reconstruction of individualized radiation doses under conditions of uncertainty and incomplete of whole-body γ -spectrum analyzer measurement data

D.B. Kulikovich

Comparative analysis of methods for reconstruction of individualized external exposure doses to population living in a radioactively contaminated territory

Е.В. Мартищенко, Н.Д. Пузан, Г.З. Гутцева, И.А. Чешик

Результаты опроса респондентов Гомельской и Витебской областей относительно наиболее часто используемых в повседневной жизни устройств (видов связи)

58

Е.К. Нилова, К.Н. Буздалкин

Методология экспресс-оценки радиационной обстановки с применением мобильной лаборатории

65

Т.В. Переволоцкая, А.Н. Переволоцкий

Оценка радиационной обстановки и внешнего облучения работников лесного хозяйства при проведении работ в I и II зонах радиоактивного загрязнения

73

Д.В. Чарнаштан, Ю.В. Бондарева, Ф.Н. Карпенко, М.П. Потапнев, Н.В. Чуешова, Н.Н. Веялкина, Н.Г. Мальцева, Э.А. Надыров, Д.А. Зиновкин, В.И. Николаев

Доклиническая оценка эффективности интрамедуллярной биокompозитной костной пластики в ранние сроки после имплантации бесцементного бедренного компонента эндопротеза тазобедренного сустава у лабораторных крыс

79

Н.В. Чуешова, В.М. Щемелев, Е.А. Щурова, И.А. Чешик

Антиоксидантная система печени крыс-самцов на разных этапах онтогенеза в условиях хронического воздействия электромагнитного поля низкой интенсивности

87

Клиническая медицина

А.Ю. Захарко, А.С. Подгорная, О.В. Мурашко, М.Ю. Жандаров, А.Р. Ромбальская

Анализ случаев гладкомышечных опухолей матки с неопределенным злокачественным потенциалом (STUMP) в ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека»

95

E.V. Martischenkova, N.D. Puzan, G.Z. Gutseva, I.A. Cheshik

The results of the survey of respondents of the Gomel and Vitebsk regions regarding the most commonly used devices (types of communication) in everyday life

E.K. Nilova, K.N. Buzdalkin

Methodology for express assessment of the radiation situation using a mobile laboratory

T.V. Perevolotskaya, A.N. Perevolotsky

Assessment of the radiation situation and external exposure of forestry workers during work in the I and II zones of radioactive contamination

D.V. Charnashtan, Yu.V. Bondareva, F.N. Karpenko, M.P. Potapnev, N.V. Chueshova, N.N. Vejalkina, N.G. Mal'ceva, E.A. Nadyrov, D.A. Zinovkin, V.I. Nikolaev

Preclinical evaluation of the effectiveness of intramedullary biocomposite bone grafting in the early period after implantation of cementless femoral component of hip arthroplasty in laboratory rats

N.V. Chueshova, V.M. Schemelev, E.A. Shchurova, I.A. Cheshik

Antioxidant system of the liver of male rats at different stages of ontogenesis under conditions of chronic exposure to low-intensity electromagnetic field

Clinical medicine

A.Yu. Zaharko, A.S. Podgornaya, O.V. Murashko, M.Yu. Zhandarov, A.R. Rombalskaya

Analysis of cases of smooth muscle tumors of the uterus with uncertain malignant potential (STUMP) at the SI «Republican research center for radiation medicine and human ecology»

С.Л. Зыблев, А.Е. Силин, В.Н. Мартинков, С.В. Зыблева, А.В. Величко, Б.О. Кабешев		S.L. Zyblev, A.E. Silin, V.N. Martinkov, S.V. Zybleva, A.V. Velichko, B.O. Kabeshev	
Динамика уровня такролимуса у реципиентов почечного трансплантата	100	Dynamics of tacrolimus levels in renal transplant recipients	
С.А. Иванов, О.Г. Хоров, А.М. Юрковский, А.С. Богомаз		S.A. Ivanov, O.G. Khorov, A.M. Yurkovsky, A.S. Bogomaz	
Замещение дефектов наружного носа с использованием хрящевых аллогraftов: послеоперационные осложнения и косметические результаты	105	Nasal defect reconstruction using cartilage allografts: postoperative complications and cosmetic outcomes	
Т.Х. Нгуен, Д.Ш. Нгуен, В.Д. Чан, Ф.К. Дао, Т.Б.Л. Нгуен, М.Т. Нгуен		T.H. Nguen, D.Sh. Nguen, V.D. Chan, F.K. Dao, T.B.L. Nguen, M.T. Nguen	
Распространенность респираторных симптомов у рабочих промышленных предприятий	111	Prevalence of respiratory symptoms in industrial workers	
И.А. Новикова, К.С. Макеева, Е.Ф. Мицура		I.A. Novikova, K.S. Makeyeva, E.F. Mitsura	
Параметры функциональной активности нейтрофилов у детей с наследственным сфероцитозом	121	Parameters of neutrophil functional activity in children with hereditary spherocytosis	
Э.А. Повелица, О.В. Пархоменко, В.А. Рожко, В.А. Доманцевич, А.В. Доманцевич, А.А. Чулков, А.М. Шестерня, О.Г. Жариков		E.A. Povelitsa, O.V. Parhomenko, V.A. Rohko, V.A. Domantsevich, A.V. Domantsevich, A.A. Chulkov, A.M. Shesternya, O.G. Zharikov	
Хирургическое лечение андрогенитальных проявлений варикозной болезни малого таза	127	Surgical treatment of androgenital manifestations of pelvic vein disease	
Э.А. Повелица, О.В. Пархоменко, В.А. Рожко, В.А. Доманцевич, А.М. Шестерня		E.A. Povelitsa, O.V. Parhomenko, V.A. Rozhko, V.A. Domantsevich, A.M. Shesternya	
Микрохирургическая флэбэктомия вен семенного канатика с использованием системы визуализации 3d NGENUITY	136	Microsurgical phlebectomy of the spermatic cord veins using the 3d NGENUITY visualization system	
Е.В. Родина, Д.И. Гавриленко, Н.И. Корженевская, О.А. Романива, А.П. Саливончик, Н.Г. Кадочкина, С.Н. Коржева, Е.В. Семеняго, Е.П. Науменко		A.V. Rodzina, D.I. Haurlyenka, N.I. Karzhaneuskaya, A.A. Romaniva, A.P. Salivontchik, N.G. Kadotchkina, S.N. Korzhava, Ye.V. Semeniah, A.P. Naumenka	
Структурно-функциональные изменения сердца у пациентов, перенесших ИНФЕКЦИЮ COVID-19	142	Structural and functional cardiac changes in patients with COVID-19 infection	
А.А. Чулков, З.А. Дундаров, А.В. Величко, Б.О. Кабешев, Э.А. Повелица, Я.Л. Навменова, Ю.И. Ярец		A.A. Chulkov, Z.A. Dundarov, A.V. Velichko, B.O. Kabeshev, E.A. Povelitsa, Ya.L. Navmenova, Yu.I. Yarets	
Клинико-лабораторная оценка функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у пациентов после унилатеральной адреналэктомии	148	Clinical and laboratory evaluation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients after unilateral adrenalectomy	

Обмен опытом**Experience exchange****А.В. Жарикова, Н.В. Лысенкова**

Мультидисциплинарный подход — залог успешности лечения пациентов с хронической мигренью 154

А.С. Подгорная, А.Ю. Захарко, О.В. Мурашко, В.Н. Калачев

ACUM — редкая мюллеровая патология (клинический случай) 161

Н.В. Холупко, Я.Л. Навменова, Е.С. Махлина, А.В. Коротаев, А.В. Рожко

Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз: клинический случай 167

A.V. Zharikova, N.V. Lysenkova

Multidisciplinary approach is the key to successful treatment of patients with chronic migraine

A.S. Podgornaya, A.Yu. Zakharko, O.V. Murashko, V.N. Kalachev

ACUM — rare mullerian pathology (clinical case)

N.V. Kholupko, Ya.L. Navmenova, E.S. Makhlina, A.V. Korotaev, A.V. Rozhko

Amiodarone-induced thyrotoxicosis: a clinical case

УДК 616.155.34:616.155.194.18-056.7]-
053.2

DOI:10.58708/2074-2088.2024-2(32)-121-126

И.А. Новикова¹, К.С. Макеева¹,
Е.Ф. Мицура²

ПАРАМЕТРЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ У ДЕТЕЙ С НАСЛЕДСТВЕННЫМ СФЕРОЦИТОЗОМ

¹УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Беларусь;

²ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь

Данное исследование посвящено изучению функциональной активности нейтрофилов периферической крови у детей с наследственным сфероцитозом — одной из наиболее распространенных форм врожденных гемолитических анемий. Впервые проведено комплексное исследование различных аспектов реактивности нейтрофилов при этой патологии, включая их способность к образованию активных форм кислорода и формированию внеклеточных ловушек (нетоз). Результаты показали значительные изменения в функциональной активности нейтрофилов у пациентов с наследственным сфероцитозом вне гемолитического криза, в частности — повышенную способность к образованию активных форм кислорода и усиленный нетоз. Особенно выраженная активация нетоза наблюдалась у пациентов младшей возрастной группы (до 5 лет). Выявлены корреляции между показателями нетоза и количеством эритроцитов и лейкоцитов в периферической крови пациентов. Исследование вносит значительный вклад в изучение взаимосвязи между патологией эритроцитов и функциональным состоянием нейтрофилов, что ранее не было подробно изучено в контексте наследственного сфероцитоза.

Ключевые слова: наследственный сфероцитоз, нейтрофилы, нетоз, эритроциты

Введение

Наследственные гемолитические анемии представляют собой гетерогенную группу генетически обусловленных патологий, характеризующихся сокращением продолжительности жизни эритроцитов и персистирующим гемолизом. В спектре этих заболеваний наследственный сфероцитоз (НС) занимает особое место, являясь одной из наиболее распространенных форм врожденных гемолитических анемий. Эпидемиологические данные свидетельствуют о частоте встречаемости НС 1:2000 в популяциях Северной Европы и Северной Америки [1]. Однако эти цифры могут быть заниженными, учитывая существование субклинических и легких форм заболевания, которые часто остаются недодиагностированными.

Патогенез НС обусловлен генетическими абберациями, затрагивающими

один или несколько белков мембраны и цитоскелета эритроцитов. Эти белки играют ключевую роль в поддержании структурной целостности и морфологической пластичности эритроцитов. Мутации в генах, кодирующих эти белки, приводят к нарушению нормальной двояковогнутой формы эритроцитов, что существенно снижает их деформируемость и, как следствие, сокращает время циркуляции в кровотоке [2]. Клинический фенотип НС крайне вариабелен: от бессимптомных форм до тяжелых гемолитических анемий, требующих регулярных трансфузий эритроцитарной массы [1, 2]. Эта вариабельность клинических проявлений создает определенные диагностические трудности и подчеркивает необходимость индивидуального подхода к ведению пациентов. Классическая триада симптомов НС включает желтуху, анемию и спленомегалию. Однако клини-

ческая картина может осложняться развитием гематологических кризов различной этиологии: гемолитических, апластических или мегалобластных [2, 3]. Эти кризы представляют собой наиболее серьезные осложнения НС и требуют немедленного медицинского вмешательства.

Современные исследования в области иммунологии и гематологии существенно расширили наше понимание роли эритроцитов в иммунных процессах организма. Эритроциты, традиционно рассматриваемые как пассивные переносчики кислорода, в настоящее время признаны активными участниками иммунных реакций [4, 5]. В частности, они осуществляют транспорт иммунных комплексов, связывая их через рецептор к С3-компоненту комплемента, что обеспечивает полноценную элиминацию комплексов из организма системой фагоцитирующих клеток [6]. Контактное взаимодействие эритроцитов с нейтрофилами через сиалогликопротеины может подавлять их активацию и потенциально снижать воспалительные реакции [4]. Компоненты цитоплазмы эритроцитов, высвобождающиеся в процессе гемолиза, влияют на общую реактивность организма [4, 7]. Данный эффект также может реализовываться через систему нейтрофильных гранулоцитов, которые являются важнейшим компонентом врожденного иммунитета и в большом количестве представлены в периферической крови [7, 8]. Известны различные проявления реактивности нейтрофилов, посредством которых эти клетки осуществляют защиту от патогенов, — хемотаксис, фагоцитоз, образование активных продуктов кислорода, формирование внеклеточных ловушек (нетоз) и другие [9]. Особенности функциональных свойств нейтрофилов крови при патологии мембран эритроцитов исследованы мало.

Цель исследования

Поставлена задача изучить параметры функциональной активности нейтрофилов периферической крови у детей с наследственным сфероцитозом.

Материал и методы исследования

В нерандомизированное контрольное исследование были включены 25 пациентов в возрасте от 1 до 16 лет (медиана возраста — 8 лет, мальчиков — 72%, девочек — 28%), которые наблюдались в онкологическом гематологическом отделении для детей ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека» с диагнозом «Наследственный сфероцитоз». В исследование не включали пациентов с гемолитическим кризом с острыми инфекционно-воспалительными заболеваниями, а также после спленэктомии. В качестве контрольной группы было проанализировано 50 сопоставимых по полу и возрасту практически здоровых лиц, не имеющих гематологических заболеваний и без клинико-лабораторных признаков иммунологической недостаточности.

После получения информированного согласия пациента или законных представителей ребенка были взяты образцы периферической крови из кубитальной вены 25 пациентов с НС и 50 детей контрольной группы. Всем пациентам кроме стандартного клинико-биохимического обследования проведена оценка функционального статуса нейтрофилов — поглотительная активность клеток, способность к формированию активных форм кислорода (АФК) и формированию внеклеточных сетей. Материалом для исследования служила взвесь лейкоцитов, полученных из гепаринизированной крови (10 Ед/мл), с содержанием нейтрофилов 5×10^6 клеток/мл. В качестве индуктора применяли инактивированный нагреванием музейный штамм *S. aureus* ATCC 25923, который предварительно был опсонизирован сывороткой здоровых лиц.

Поглотительную активность оценивали в реакции фагоцитоза *S. aureus* с подсчетом процента фагоцитирующих нейтрофилов (фагоцитарный индекс, ФИ) и среднего числа бактерий в клетке (фагоцитарное число, ФЧ). Способность к продукции АФК оценивали в реакции восстановления нитросинего тетразолия (Nitroblue tetrazolium, NBT-тест) в спонтанном (NBT-

спонтанный, NBTсп, %) и стимулированном *S. aureus* (NBT-стимулированный, NBTст, %) вариантах теста с микроскопической оценкой окрашенных нейтральным красным препаратов. Учитывали количество нейтрофилов с гранулами диформаза на 200 сосчитанных гранулоцитов.

Способность к формированию внеклеточных сетей оценивали микроскопически по методу И.И. Долгушина и соавт. [10] в нашей модификации [11]. Клетки инкубировали при температуре 37°C в течение 30 (витальный, ранний нетоз, NET30) и 150 минут (суицидальный, поздний нетоз, NET150). Использовали спонтанный (без предварительной активации) и стимулированный *S. aureus* варианты постановки теста (NETсп и NETст соответственно).

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета программ «Statistica 12.0». Для оценки нормальности распределения использован критерий Шапиро-Уилка. Статистический анализ проведен с использованием непараметрических методов: критерий Манна-Уитни, коэффициент Спирмена. Результаты представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q₁; Q₃). Различия считались значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Результаты оценки функционального статуса нейтрофилов пациентов с наследственным сфероцитозом представлены в таблице 1

Как следует из таблицы 1, у обследованных пациентов при сравнении параметров функционального статуса нейтрофилов с контрольной группой сопоставимого возраста выявлено значимое увеличение стимулированного варианта NBT-теста — 53,0% (48,0; 58,0) и 46,0% (42,0; 51,0) соответственно ($p = 0,00001$). Образование активных форм кислорода в спонтанном варианте теста (NBTсп) значимо не изменялось.

Способность нейтрофилов крови к поглощению тест-частиц (ФИ) у пациентов и здоровых лиц не различалась, но отмечалось снижение среднего количества бактерий (ФЧ) ($p = 0,014$).

Выявлены значимые различия между сравниваемыми группами по способности лейкоцитов крови к формированию внеклеточных ловушек. Мы использовали различные варианты постановки теста нетоза: кратковременную (NET30) и длительную инкубацию (NET150), спонтанный и стимулированный вариант (NETсп и NETст). Ранний нетоз развивается быстро (по данным литературы — до 1 часа), часто индуцируется тромбоцитами через TLR4, сопровождается выбросом как ядерной, так и митохондриальной ДНК с формированием везикул, содержимое которых выделяется из клетки без перфорации мембраны. Такие нейтрофилы могут оставаться жизнеспособными в течение некоторого времени. Поздний нетоз реализуется в течение 120–240 минут после активации клетки, протекает с участием фермента НАДФ-оксидазы и заканчивается гибелью нейтрофилов [9].

Таблица 1 — Параметры функциональной активности нейтрофилов пациентов с наследственным сфероцитозом

Параметр, единица измерения	Контрольная группа (n=50)	Пациенты с НС (n=25)
ФЧ	7,0 (7,0; 8,0)	6,0 (5,0; 7,0)*
ФИ, %	67,0 (64,0; 70,0)	67,0 (63,0; 71,0)
NBTсп, %	10,0 (7,0; 12,0)	8,0 (6,0; 14,0)
NBTст, %	46,0 (42,0; 51,0)	53,0 (48,0; 58,0)*
NET30сп, %	2,5 (2,0; 3,0)	3,0 (2,0; 7,0)*
NET30ст, %	5,0 (4,0; 6,0)	6,0 (5,0; 9,0)*
NET150сп, %	5,0 (4,0; 6,0)	6,0 (5,0; 9,0)*
NET150ст, %	9,0 (8,0; 10,0)	11,0 (10,0; 15,0)*

* — различия значимы при сравнении с контрольной группой при $p \leq 0,05$.

Одновременная оценка различных типов нетоза позволяет оценить функциональные свойства различных субпопуляций нейтрофилов [9, 11]. В нашем исследовании параметры нетоза по всем использованным тестам были повышены у пациентов относительно контрольной группы как при 30-минутной инкубации ($p = 0,012$ для NET30сп, $p = 0,0009$ для NET30ст), так при инкубации 150 минут ($p = 0,003$ для NET150сп, $p = 0,0001$ для NET150ст).

Учитывая разнообразие возрастного состава обследуемых пациентов, мы провели отдельный анализ параметров функциональных свойств нейтрофилов у детей с НС двух возрастных групп: до 5 лет ($n=10$) — 1 группа, 6 и более лет ($n=15$) — 2 группа (таблица 2).

Как видно из таблицы 2, у детей с НС до 5 лет отмечались более высокие, по сравнению с контрольной группой аналогичного возраста, параметры стимулированного NBT-теста ($p = 0,002$), а также раннего нетоза (NET30сп, $p = 0,028$; NET30ст, $p = 0,021$) и позднего нетоза (NET150сп, $p = 0,01$; NET150ст, $p = 0,00002$). Аналогичные изменения имели место у пациентов 2-й группы (6 лет и старше): повышение продукции АФК в индуцированном варианте теста ($p = 0,037$), раннего нетоза (NET30 спонтанный и стимулированный вариант — $p = 0,028$ и $p = 0,0029$ соответ-

ственно), а также показателей позднего нетоза (NET150сп, $p = 0,036$; NET150ст, $p = 0,016$). У пациентов 2-й группы дополнительно обнаруживалось значимое снижение фагоцитарного числа (ФЧ) по сравнению с соответствующей контрольной группой ($p=0,014$) без отклонений по значениям фагоцитарного индекса.

Полученные данные свидетельствуют, что изменения функциональных свойств нейтрофилов у пациентов с НС различного возраста имеют одинаковый вектор. В то же время следует отметить различия по степени повышения нетоза в сравниваемых группах пациентов. Так, значения NET150сп у пациентов младшей возрастной группы были существенно выше значений у детей старше 6 лет (9,5% (6,0; 12,0) vs 6,0% (4,0; 7,0) соответственно, $p=0,04$). Аналогичная особенность отмечалась и по параметрам стимулированного варианта нетоза — NET150ст (16,5% (13,0; 23,) vs 10,0% (8,0; 12,0), $p=0,0005$). Эти результаты могут быть обусловлены возрастными особенностями функционирования нейтрофилов, что потенциально связано с созреванием иммунной системы или различиями в патофизиологических механизмах заболевания в разных возрастных группах. В то же время анализ не выявил значимых различий между возрастными группами по другим па-

Таблица 2 — Параметры функциональной активности нейтрофилов пациентов различных возрастных групп.

Параметр, единица измерения	Контрольная группа до 5 лет ($n=30$)	1 группа, пациенты с НС до 5 лет ($n=10$)	Контрольная группа 6 и более лет ($n=20$)	2 группа, пациенты с НС 6 и более лет ($n=15$)
ФЧ	7,0 (6,0; 8,0)	6,0 (5,0; 8,0)	7,0 (7,0; 8,0)	6,0 (6,0; 7,0)*
ФИ, %	66,0 (62,0; 68,5)	67,0 (62,0; 71,0)	69,0 (65,0; 70,0)	67,0 (64,0; 72,0)
NBTсп, %	10,0 (8,0; 12,0)	11,0 (7,0; 14,0)	10,0 (6,0; 14,0)	8,0 (6,0; 14,0)
NBTст, %	45,0 (39,0; 51,0)	53,5 (50,0; 58,0)*	47,0 (43,0; 52,0)	53,0 (48,0; 60,0)*
NET30сп, %	3,0 (2,0; 4,0)	5,0 (2,0; 10,0)*	2,0 (2,0; 3,0)	3,0 (2,0; 5,0)*
NET30ст, %	5,0 (4,0; 7,0)	8,0 (6,0; 11,0)*	4,0 (4,0; 6,0)	6,0 (4,0; 7,0)*
NET150сп, %	5,5 (4,0; 6,5)	9,5 (6,0; 12,0)* **	5,0 (3,0; 5,0)	6,0 (4,0; 7,0)*
NET150ст, %	9,0 (8,0; 10,0)	16,5 (13,0; 23,0)* **	8,0 (7,0; 10,0)	10,0 (8,0; 12,0)*

* — различия значимы в сравнении с контрольной группой соответствующего возраста при $p \leq 0,05$;

** — различия значимы в сравнении с группой 2 при $p \leq 0,05$.

раметрам функциональной активности нейтрофилов. В частности, фагоцитарная способность нейтрофилов и их потенциал к генерации активных форм кислорода в спонтанном и стимулированном состоянии оказались сопоставимыми в обеих возрастных группах. Эти наблюдения позволяют предполагать, что возрастные изменения в функциональной активности нейтрофилов у пациентов с НС могут быть характерными только для определенных проявлений их реактивности, в частности — для процесса позднего нетоза.

При оценке взаимосвязей между параметрами функционального статуса нейтрофилов и показателями общего анализа крови пациентов была выявлена значимая корреляция умеренной силы между значениями NET150ст и количеством эритроцитов ($r_s = -0,41$, $p = 0,04$). Также отмечалась ассоциация между спонтанной способностью к образованию внеклеточных ловушек и количеством лейкоцитов — (NET30сп $r_s = 0,48$, $p = 0,01$; NET30ст $r_s = 0,48$, $p = 0,01$).

Заключение

Проведенное исследование выявило значительные изменения функциональной активности нейтрофилов крови у детей с наследственным сфероцитозом вне гемолитического криза по сравнению с контрольной группой: повышенная способность к образованию активных форм кислорода в ответ на стимуляцию и к формированию внеклеточных ловушек (ранний и поздний спонтанный и стимулированный нетоз). Активация нетоза в наибольшей степени выражена у пациентов младшей возрастной группы (до 5 лет). Показатели нетоза взаимосвязаны с количеством эритроцитов и лейкоцитов в периферической крови пациентов.

Полученные данные открывают новые перспективы для понимания патофизиологических механизмов наследственного сфероцитоза и могут служить основой для разработки новых диагностических и терапевтических подходов. Дальнейшие исследования необходимы для уточнения

механизмов выявленных изменений и их клинического значения.

Библиографический список

1. Ciepiela, O. Old and new insights into the diagnosis of hereditary spherocytosis [Electronic resource] / O. Ciepiela // *Ann Transl Med.* – 2018. – No 6(17). – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6174190/pdf/atm-06-17-339.pdf>. Date of access: 25.08.2024.
2. Narla, J. Red cell membrane disorders [Electronic resource] / J. Narla, N. Mohandas // *Int J Lab Hematol.* – 2017. – No 39. – Mode of access: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ijlh.12657>. Date of access: 25.08.2024.
3. Hemolytic crisis as the initial presentation of hereditary spherocytosis induced by parvovirus b19 and herpes virus infection in a patient with the thalassemia trait: a case report [Electronic resource] / C.M. Kaymak [et al.] // *Turk J Haematol.* – 2012. – No 29(4). – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3781628/pdf/TJH-29-425.pdf>. Date of access: 25.08.2024.
4. Erythrocyte sialoglycoproteins engage Siglec-9 on neutrophils to suppress activation [Electronic resource] / A. Lizcano [et al.] // *Blood.* – 2017. – No 129(23). Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5465837/#:~:text=Suppression%20of%20neutrophil%20activation%20involves,dampen%20innate%20immune%20cell%20activation>. Date of access: 25.08.2024.
5. Ren, Y. Erythrocytes: Member of the immune system that should not be ignored [Electronic resource] / Y. Ren, C. Yan, H. Yang // *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* – 2023. – No 187. – Mode of access: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1040842823001270>. Date of access: 25.08.2024.
6. Plasma iron controls neutrophil production and function [Electronic resource] / J.N. Frost [et al.] // *Science Advances. Immunology.* – 2022. – No 8(40). – Mode of access: <https://www.science.org/doi/epdf/10.1126/sciadv.abq5384>. Date of access: 25.08.2024.
7. Zhong, H. Hemolysis and immune regulation [Electronic resource] / H. Zhong, K. Yazdanbakhsh // *Curr Opin Hematol.* – 2018. – No 25(3). – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6309361/pdf/nihms-1001169.pdf>. Date of access: 25.08.2024.
8. Heme triggers TLR4 signaling leading to endothelial cell activation and vasoocclusion in murine sickle cell disease [Electronic resource] / J.D. Belcher [et al.] // *Blood.* – 2014. – No 123(3). – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3894494/>. Date of access: 25.08.2024.

9. Neutrophils' Extracellular Trap Mechanisms: From Physiology to Pathology [Electronic resource] / J. Schoen [et al.] // Int J Mol Sci. – 2022. – No 23(21). – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9653572/pdf/ijms-23-12855.pdf>. Date of access: 25.08.2024.

10. Технологии определения и роль нейтрофильных внеклеточных ловушек в анти микроб-

ной защите / И.И. Долгушин [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2010. – No 4. – С. 26-30.

11. Новикова, И.А. Комплексная оценка функциональной активности нейтрофилов при хроническом рецидивирующем фурункулезе / И.А. Новикова, Н.В. Гусакова, А.В. Гомоляко // – Медицинская иммунология. – 2016. – No 16(1). – С. 81-88.

I.A. Novikova, K.S. Makeyeva, E.F. Mitsura

**PARAMETERS OF NEUTROPHIL FUNCTIONAL ACTIVITY
IN CHILDREN WITH HEREDITARY SPHEROCYTOSIS**

This study investigates the functional activity of peripheral blood neutrophils in children with hereditary spherocytosis – one of the most common forms of congenital hemolytic anemias. For the first time, a comprehensive examination of various aspects of neutrophil reactivity in this pathology was conducted, including their ability to form reactive oxygen species and neutrophil extracellular traps (NETosis). The results revealed significant changes in neutrophil functional activity in patients with hereditary spherocytosis outside of hemolytic crisis, particularly an increased capacity for reactive oxygen species formation and enhanced NETosis. Notably pronounced NETosis activation was observed in patients of the younger age group (up to 5 years). Correlations were identified between NETosis indicators and the number of erythrocytes and leukocytes in patients' peripheral blood. This study contributes significantly to understanding the relationship between erythrocyte pathology and neutrophil functional status, an aspect that had not been previously studied in detail in the context of hereditary spherocytosis.

Key words: *hereditary spherocytosis, neutrophils, NETosis, erythrocytes*

Поступила 06.09.2024