

ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПА И СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА МОНОЦИТОВ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Савченко А.А.¹, Здзитовецкий Д.Э.², Адиллов М.М.³,
Кудрявцев И.В.^{4,5}, Беленюк В.Д.¹, Борисов А.Г.¹

¹ Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера – обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр “Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук”», г. Красноярск, Россия

² ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ, г. Красноярск, Россия

³ КГБУЗ «Березовская районная больница», г. Красноярск, Россия

⁴ ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

⁵ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Целью исследования явилось изучение особенностей экспрессии активационных рецепторов на различных субпопуляциях моноцитов крови у больных острым панкреатитом (ОП). Обследовано 69 пациентов в возрасте 37-62 лет со среднетяжелым и тяжелым ОП. Диагноз ОП устанавливался на основании результатов клинического, лабораторного и инструментального обследования. В качестве контроля обследовано 32 здоровых людей аналогичного возрастного диапазона. Исследование фенотипа и субпопуляционного состава моноцитов проводили методом проточной цитометрии с использованием прямой иммунофлуоресценции цельной периферической крови. Установлено, что у больных в начальный период развития ОП наблюдается повышение функциональной активности моноцитов крови, характеризуемое изменением фенотипа и увеличением экспрессии активационных рецепторов на различных субпопуляциях. На фоне увеличения доли моноцитов в крови у больных ОП с коэкспрессией CD45RO и CD62L повышается количество клеток, экспрессирующих рецептор CD25. Повышение уровня миграционной активности моноцитов при ОП также характеризуется выраженным увеличением содержания моноцитов с экспрессией хемокиновых молекул CXCR4 и CCR5. Изменение субпопуляционного состава в острый период заболевания характеризуется более чем 2-кратным увеличением уровня «неклассических» моноцитов, обладающих повышенной тропностью к эндотелию сосудов и противовоспалительной функцией. В субпопуляционном составе моноцитов при ОП меняется доля клеток с экспрессией хемокиновых рецепторов. Так, в составе общей популяции моноцитов у больных повышается количество «классических» и «неклассических»

Адрес для переписки:

Кудрявцев Игорь Владимирович
ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»
197376, Россия, Санкт-Петербург,
ул. Акад. Павлова, 12.
Тел.: 8 (812) 234-29-29.
E-mail: igorek1981@yandex.ru

Address for correspondence:

Igor V. Kudryavtsev
Institute of Experimental Medicine
12 Acad. Pavlov St
St. Petersburg
197376 Russian Federation
Phone: +7 (812) 234-29-29.
E-mail: igorek1981@yandex.ru

Образец цитирования:

А.А. Савченко, Д.Э. Здзитовецкий, М.М. Адиллов, И.В. Кудрявцев, В.Д. Беленюк, А.Г. Борисов «Особенности фенотипа и субпопуляционного состава моноцитов при остром панкреатите» // Медицинская иммунология, 2025. Т. 27, № 3. С. 541-552.
doi: 10.15789/1563-0625-PFA-2977

© Савченко А.А. и соавт., 2025

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

A.A. Savchenko, D.E. Zdzitovetskiy, M.M. Adilov, I.V. Kudryavtsev, V.D. Belenyuk, A.G. Borisov “Phenotypic features and subset composition of monocytes in acute pancreatitis”, Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2025, Vol. 27, no. 3, pp. 541-552.
doi: 10.15789/1563-0625-PFA-2977

© Savchenko A.A. et al., 2025

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-PFA-2977

моноцитов с экспрессией CXCR4, но при этом практически равномерно увеличивается содержание клеточных субпопуляций с экспрессией рецептора CCR5. Изменения уровней экспрессии активационных рецепторов также характеризуют особенности активации различных субпопуляций моноцитов у больных в начальный период ОП. Только на «классических» моноцитах при ОП повышается уровень экспрессии CCR5, тогда как увеличение экспрессии CD64 выявляется только на «неклассических» моноцитах. У больных ОП увеличение уровня экспрессии HLA-DR-рецептора выявляется на «классических» и «переходных» моноцитах, однако высокий уровень экспрессии CXCR4 выявляется на всех субпопуляциях моноцитов крови. Выявленные изменения фенотипа и субпопуляционного состава моноцитов у больных в начальный период заболевания характеризуют механизм участия моноцитов в воспалительном процессе при ОП, в рамках которого выявляется не только провоспалительная реакция моноцитов, но и повышение активности субпопуляции моноцитов с противовоспалительной функцией.

Ключевые слова: острый панкреатит, воспаление, моноциты, фенотип, субпопуляционный состав, функциональная активность

PHENOTYPIC FEATURES AND SUBSET COMPOSITION OF MONOCYTES IN ACUTE PANCREATITIS

Savchenko A.A.^a, Zdzitovetskiy D.E.^b, Adilov M.M.^c, Kudryavtsev I.V.^{d,e}, Belenyuk V.D.^a, Borisov A.G.^a

^a Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Science Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

^b Krasnoyarsk State V. Voyno-Yasenetsky Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

^c Berezovsky Regional Hospital, Krasnoyarsk, Russia

^d Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

^e First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. The aim of our research was to study the features of activation receptor expression on various subsets of blood monocytes in patients with acute pancreatitis (AP). 69 patients aged 37–62 years with moderate- and severe-grade AP were examined. The diagnosis of AP was based on the results of clinical, laboratory and instrumental examination. Phenotype and subpopulation composition of monocytes were studied by flow cytometry. Alterations in blood monocytes phenotypes and increased expression of activation receptors were noted in patients during the initial period of AP. Thus, an increased proportion of monocytes in the blood of patients with AP with co-expression of CD45RO and CD62L was detected, along with increased number of cells expressing CD25 receptor. An increased level of migratory monocyte activity in AP could be linked with CXCR4 and CCR5 receptors. Altered subset composition during the acute period of AP was linked with 2-fold increased levels of “non-classical” monocytes. The proportion of cells with expression of chemokine receptors in the subset composition of monocytes changed in AP. Thus, the number of “classical” and “non-classical” monocytes with CXCR4 was increased within total monocyte subset in the patients. Meanwhile, the content of cell subsets with CCR5 receptor expression was almost uniformly increased. The changed expression levels of activation receptors also characterized the activation features of various monocyte subsets in patients during the initial period of AP. Elevated CCR5 was detected in AP only on “classical” monocytes, whereas increased CD64 was found only on “non-classical” monocytes. Elevated HLA-DR expression was detected on “classical” and “intermediate” monocytes of patients with AP but a high level of CXCR4 expression was found on all monocytes subsets. The registered changes in phenotype and subset composition of monocytes in patients during the initial period of the disease seem to characterize the mode of monocyte involvement into the inflammatory process in AP thus revealing not only pro-inflammatory reaction of monocytes, along with increased activity of monocyte subset with anti-inflammatory function.

Keywords: acute pancreatitis, inflammation, monocytes, phenotype, subsets, functional activity

Введение

Острый панкреатит (ОП) представляет собой стерильное воспалительное заболевание с различной этиологией, поражающее более 2,5 млн человек ежегодно [3, 28]. Проблема данного заболевания в настоящее время остается одной из наиболее сложной в urgentной абдоминальной хирургии [2, 3]. Связано это с тем, что, несмотря на активное внедрение в практическую хирургию новых методов малоинвазивных вмешательств, летальность при тяжелых формах ОП (панкреонекрозе) остается неприемлемо высокой, составляя 20–45%, а при инфицированном панкреонекрозе может достигать 80% [7, 22].

При ОП запускается каскад иммуновоспалительных реакций, затрагивающий все системы организма, приводящий к значительным сдвигам в гомеостазе, развитию системного воспаления и к полиорганной недостаточности (ПОН). Соответственно, характер течения ОП во многом зависит от местного и системного воспаления [27, 40, 46]. Причем показано, что чрезмерная интенсивность воспалительной реакции является следствием неконтролируемой активации иммунной системы, что определяется иммунопатогенезом ОП: повреждение ацинарных клеток поджелудочной железы, происходящее на ранних стадиях заболевания в асептических условиях, приводит к высвобождению провоспалительных медиаторов (включая, ассоциированные с повреждением молекулярные фрагменты – DAMPs) [1, 32]. Следствием этого является активация клеток иммунной системы – прежде всего, клеток врожденного иммунитета, экспрессирующих паттерн-распознающие рецепторы (PRRS), которые инфильтрируют ткань поджелудочной железы и синтезируют провоспалительные цитокины, тем самым стимулируя процессы воспаления [38, 41]. В частности, в исследовании Pan L.L. et al. (2018) показано, что при панкреатите в ткани поджелудочной железы накапливаются макрофаги и нейтрофилы, ингибирование функциональной активности которых приводило к снижению интенсивности местной и системной воспалительной реакции [31]. Ранее нами было установлено, что у больных с тяжелой степенью острого деструктивного панкреатита нарушена кинетика синтеза нейтрофилами первичных и вторичных активных форм кислорода (АФК), тогда как при средней степени тяжести повышается уровень синтеза только вторичных АФК [6].

К клеткам врожденного иммунитета также относятся моноциты, которые играют ключевую роль в регуляции иммунных процессов (в том числе адаптивного иммунитета) и в механизмах

системной воспалительной реакции [1, 28]. Соответственно, роль моноцитов также активно исследуется и при ОП. Доказано, что на самых ранних этапах повреждения ацинарных клеток, в ткани поджелудочной железы накапливаются такие хемокины как CCL2 (монокитарный хемотактантный белок-1, MCP-1), CCL3 (макрофагальный воспалительный белок-1 α , MIP-1 α), CCL5 (RANTES) и CCL7 (монокитарный хемотаксический белок 3, MCP-3), которые рекрутируют моноциты [28, 43]. Предполагается, что активированные в зоне воспаления моноциты создают резервуар клеток с высокой пролиферативной активностью [23]. При этом доказано, что макрофаги и дендритные клетки, дифференцированные из моноцитов, быстро вовлекаются в местные воспалительные процессы в ткани, дополнительно стимулируя некроз клеток поджелудочной железы [32]. Однако особенности изменения количества и активности отдельных субпопуляций моноцитов при ОП исследованы далеко не полностью.

Таким образом, целью исследования явилось изучение особенностей экспрессии активационных рецепторов на различных субпопуляциях моноцитов крови у больных ОП.

Материалы и методы

Проведено проспективное рандомизированное прямое клиническое исследование 69 больных (35 женщин и 34 мужчин) в возрасте 37–62 лет (средний возраст пациентов составил $51,9 \pm 13,7$ года), поступивших со среднетяжелым и тяжелым ОП по шкале первичной экспресс-оценки в хирургическое отделение КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.С. Карповича» г. Красноярск. Диагноз ОП устанавливался на основании результатов клинического, лабораторного и инструментального обследования в условиях приемно-диагностического отделения стационара, согласно Первичному протоколу диагностики и тактики при остром панкреатите в IA фазе заболевания Национальных клинических рекомендаций «Острый панкреатит» [4]. Исходную тяжесть заболевания оценивали по шкале критериев первичной экспресс-оценки тяжести острого панкреатита (СПб НИИ СП имени И.И. Джанелидзе – 2006 г.) [4]. Забор крови для проведения исследования был выполнен однократно в течение одного часа после установки диагноза. В качестве контроля обследовано 32 здоровых человека (18 женщин и 14 мужчин) аналогичного возрастного диапазона.

Забор крови осуществляли в вакутайнеры с К₃ЭДТА (Becton Dickinson, США). Исследование количества и фенотипа моноцитов проводили не позднее 2 часов после забора крови. Развернутый анализ крови осуществляли на гематологическом анализаторе (Beckman Coulter, США). Иммунофенотипирование моноцитов проводили методом проточной цитометрии с использованием прямой семицветной иммунофлуоресценции цельной периферической крови с моноклональными антителами (Beckman Coulter и BioLegend, США), меченных FITC (fluorescein isothiocyanate), PE (phycoerythrin), ECD (phycoerythrin-TexasRed-X), PE-Dazzle[®] 594 (phycoerythrin-Dazzle 594), PerCP/Cyanine5.5 (peridinin-chlorophyll protein-cyanin 5.5), PC7 (phycoerythrin-cyanin 7), APC (allophycocyanin), AF700 (Alexa Fluor 700), APC/Cyanine7 (allophycocyanin-cyanine7) (табл. 1). Подготовку образцов крови и настройку проточного цитометра осуществляли в соответствии с рекомендациями производителей антител. Окрашенную кровь перемешивали при помощи орбитального ротатора Multi-Vortex V-32 (BioSan, Латвия) и инкубировали при комнатной температуре в течение 20 минут в месте, защищенном от проникновения прямых солнечных лучей. Удаление эритроцитов из образцов проводили по безотмывочной технологии с использованием лизирующего раствора VersaLyse (Beckman Coulter, США),

к 975 мкл которого ex tempore добавляли 25 мкл фиксирующего раствора IOTest 3 Fixative Solution (Beckman Coulter, США). Анализ образцов проводили на проточном цитофлуориметре Navios[™] (Beckman Coulter, США) Центра коллективного пользования КНЦ СО РАН. Для оценки фенотипа моноцитов были сформированы 3 панели: CD62L-FITC/CD45RO-ECD/CD25-PC5.5/CD14-APC/CD45-AAF750, CD39-FITC/CD38-PE/CD14-APC/CD45-AAF750 и CD64-FITC/CD195-PE/CD184-ECD/HLA-DR-PC5.5/CD16-PC7/CD14-APC/CD45-AAF750. При цитометрическом анализе подсчитывали процент флуоресцирующих клеток и среднюю интенсивность флуоресценции (MFI – Mean Fluorescence Intensity), по которой оценивали уровни экспрессии поверхностных рецепторов. В каждой пробе анализировали не менее 50 000 моноцитов. Обработку цитофлуориметрических данных проводили при помощи программ Navios Software v.1.2 и Kaluza[™] v. 2.2 (Beckman Coulter, США).

Все исследования выполнены с информированного согласия испытуемых и в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России

ТАБЛИЦА 1. КЛОН БЕЛКА, ИЗОТИП, ФЛУОРОХРОМ И ПРОИЗВОДИТЕЛЬ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В ИССЛЕДОВАНИИ

TABLE 1. PROTEIN CLONE, ISOTYPE, FLUOROCHROME AND MANUFACTURER OF MONOCLONAL ANTIBODIES USED IN THE INVESTIGATION

Антитело Antibody	Клон Clone	Изотип Isotype	Флуорохром Fluorochrome	Производство Production
CD62L	DREG56	IgG1 Mouse	FITC	Beckman Coulter
CD45R0	UHL1	IgG2a Mouse	ECD	Beckman Coulter
CD25	BC96	Mouse IgG1	PerCP/Cyanine5.5	BioLegend
CD39	A1	Mouse IgG1	FITC	BioLegend
CD38	T16	IgG1 Mouse	PE	Beckman Coulter
CD64	22	IgG1 Mouse	FITC	Beckman Coulter
CD195	J418F1	Rat IgG2b	PE	BioLegend
CD184	12G5	Mouse IgG2a	PE/Dazzle [™] 594	BioLegend
HLA-DR	Immu-357	IgG1 Mouse	PC5.5	Beckman Coulter
CD16	3G8	IgG1 Mouse	PC7	Beckman Coulter
CD14	RMO52	IgG2a Mouse	APC	Beckman Coulter
CD45	HI30	Mouse IgG1	APC/Cyanine7	BioLegend

от 19.06.2003 г. № 266. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «НИИ медицинских проблем Севера» (Протокол № 8 от 22.09.2022).

Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей ($Q_{0,25}$ и $Q_{0,75}$). Достоверность различий количественных показателей оценивали с помощью непараметрического критерия U-критерия Манна–Уитни (Mann–Whitney U test). Статистический анализ осуществляли в пакете прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., 2007).

Результаты

При исследовании фенотипа моноцитов установлено, что при ОП на фоне сохранения контрольных значений относительного и абсолют-

ного количества общих моноцитов повышается процентное содержание $CD25^+$, $CD184^+$, $CD195^+$ и $CD45RO^+CD62L^+$ моноцитов по сравнению с контрольными значениями (табл. 2). При этом у больных ОП также понижается относительный уровень моноцитов с фенотипом $CD45RO^-CD62L^-$ и $CD45RO^-CD62L^+$.

Исследование субпопуляционного состава моноцитов позволило выявить то, что у больных ОП повышено относительное количество $CD14^+CD16^+$ клеток (табл. 3). Процентное содержание $CD14^{++}CD16^-CD184^+$ моноцитов у обследованных больных в 1,85 раза превышает контрольные значения, тогда как уровень $CD14^+CD16^+CD184^+$ клеток уже в 12,5 раза выше, чем у лиц контрольной группы. Кроме того, обнаружено, что в крови больных ОП значительно выше, чем у лиц контрольной группы, относительный уровень моноцитов, экспрессирующих маркер $CD195$. Так, процентное количество $CD14^{++}CD16^-CD195^+$ клеток более чем в 2000 раз превышает контрольные значе-

ТАБЛИЦА 2. ФЕНОТИП МОНОЦИТОВ (В %) У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

TABLE 2. PHENOTYPE OF MONOCYTES (IN %) IN PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

Показатели Parameters	Контроль Control n = 32	Острый панкреатит Acute pancreatitis n = 69	p
Моноциты, % Monocytes, %	6,8 (5,4-10,0)	7,1 (4,8-12,9)	
Моноциты, $10^9/л$ Monocytes, $10^9/L$	0,36 (0,19-0,52)	0,40 (0,18-0,57)	
$CD25^+$, %	3,93 (1,91-9,52)	7,06 (2,17-19,08)	0,048
$CD64^+$, %	96,8 (91,7-97,6)	95,7 (90,1-99,0)	
$CD184^+$, %	39,4 (29,4-62,0)	84,4 (71,6-95,6)	< 0,001
$CD195^+$, %	0,07 (0,03-5,15)	93,0 (10,6-84,8)	< 0,001
$CD38^-$	7,2 (3,1-9,7)	9,1 (3,4-56,6)	
$CD38^+CD39^-$	9,3 (2,2-13,2)	4,6 (1,8-12,6)	
$CD38^-$	9,1 (6,7-11,6)	10,1 (7,0-16,2)	
$CD38^+CD39^+$, %	76,4 (53,2-82,7)	54,8 (10,1-82,8)	
$CD45RO^-$	12,2 (6,5-17,0)	2,5 (0,8-10,8)	0,043
$CD45RO^+CD62L^-$	49,7 (43,6-66,2)	45,9 (27,7-56,7)	
$CD45RO^-$	3,2 (0,8-4,0)	0,48 (0,26-2,05)	0,007
$CD45RO^+CD62L^+$, %	31,1 (16,7-44,2)	48,3 (30,40-70,02)	0,033
HLA-DR ⁺ , %	87,4 (75,5-92,6)	96,6 (57,7-97,8)	

Примечание. Фенотип моноцитов представлен в процентах от общего количества моноцитов в крови.

Note. Monocyte phenotype is presented as a percentage of the total number of monocytes in the blood.

ТАБЛИЦА 3. СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ МОНОЦИТОВ (В %) У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 3. SUBSET COMPOSITION OF MONOCYTES (IN %) IN PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Показатели Parameters	Контроль Control n = 32	Острый панкреатит Acute pancreatitis n = 69	p
Субпопуляционный состав моноцитов Subset composition of monocytes			
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁻	76,2 (52,3-88,5)	75,0 (66,4-81,5)	
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁺	20,0 (4,4-35,1)	12,5 (6,9-18,0)	
CD14 ⁺ CD16 ⁺	4,0 (2,3-6,6)	9,9 (4,7-11,7)	0,018
Распределение моноцитов, экспрессирующих активационные и хемокиновые рецепторы, по их субпопуляционному составу Distribution of monocytes expressing activation and chemokine receptors according to their subset composition			
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁻ CD64 ⁺	69,0 (44,8-88,5)	66,8 (3,2-79,2)	
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁺ CD64 ⁺	18,0 (4,1-32,4)	11,9 (3,6-15,6)	
CD14 ⁺ CD16 ⁺ CD64 ⁺	1,2 (0,6-2,0)	1,1 (0,2-1,7)	
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁻ CD184 ⁺	29,5 (21,5-44,6)	54,7 (34,8-66,3)	0,015
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁺ CD184 ⁺	6,2 (1,5-14,5)	12,2 (8,2-15,2)	
CD14 ⁺ CD16 ⁺ CD184 ⁺	0,20 (0,09-0,67)	2,5 (0,9-4,3)	< 0,001
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁻ CD195 ⁺	0,03 (0,01-0,35)	62,0 (2,2-77,0)	< 0,001
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁺ CD195 ⁺	0,07 (0,03-1,06)	11,5 (6,0-16,1)	< 0,001
CD14 ⁺ CD16 ⁺ CD195 ⁺	0,01 (0,005-0,590)	2,3 (1,0-3,6)	< 0,001
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁻ HLA-DR ⁺	54,1 (41,6-73,4)	64,0 (34,6-77,9)	
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁺ HLA-DR ⁺	18,3 (4,2-31,3)	12,3 (8,1-16,2)	
CD14 ⁺ CD16 ⁺ HLA-DR ⁺	3,1 (2,2-5,2)	2,7 (1,0-4,7)	

Примечание. Количество моноцитов, экспрессирующих CD64-, CD184-, CD195- и HLA-DR-маркеры, выражали в процентах от их содержания в соответствующей субпопуляции.

Note. The number of monocytes expressing CD64, CD184, CD195 and HLA-DR markers was expressed as a percentage of their content in the corresponding subset.

ния, тогда как уровни CD14⁺⁺CD16⁺CD195⁺ и CD14⁺CD16⁺CD195⁺ моноцитов повышены в 164 и 230 раз соответственно.

Мы также исследовали среднюю интенсивность флуоресценции (MFI) хемокиновых (CD184 и CD195) и некоторых активационных (CD64 и HLA-DR), по которой характеризовали уровни экспрессии рецепторов на мембране моноцитов. Обнаружено, что при ОП на мембране общей фракции моноцитов более интенсивно, по сравнению с контрольными значениями, экспрессированы CD184 и HLA-DR-молекулы

(табл. 4). При исследовании экспрессии рецепторов на мембранах различных субпопуляций моноцитов установлено, что у больных ОП молекула CD64 более выражено экспрессирована на CD14⁺CD16⁺ моноцитах, тогда как рецептор CD195 – на CD14⁺⁺CD16⁻ моноцитах. Кроме того, молекула CD184 более интенсивно экспрессирована на мембранах всех субпопуляций моноцитов у больных ОП по сравнению с показателями контрольной группы, тогда как рецептор HLA-DR – только на мембранах CD14⁺⁺CD16⁻ и CD14⁺⁺CD16⁺ моноцитов.

ТАБЛИЦА 4. УРОВНИ ЭКСПРЕССИИ (MFI, о. е.) АКТИВАЦИОННЫХ МАРКЕРОВ НА МЕМБРАНЕ МОНОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 4. EXPRESSION LEVELS (MFI, r. u.) OF ACTIVATION MARKERS ON THE MONOCYTE MEMBRANE IN PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Показатели Parameters	Контроль Control n = 32	Острый панкреатит Acute pancreatitis n = 69	p
Экспрессия на общей популяции моноцитов Expression on the general monocyte population			
CD64	14,70 (13,30-19,40)	20,30 (10,10-24,20)	
CD184	1,44 (1,37-1,75)	4,45 (3,99-5,36)	< 0,001
CD195	8,68 (2,28-11,50)	7,05 (6,39-9,77)	
HLA-DR	5,34 (4,22-5,82)	6,27 (5,19-7,66)	0,027
Экспрессия CD64 на субпопуляциях моноцитов Expression of CD64 on monocyte subsets			
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁻	15,00 (13,50-19,90)	21,00 (10,10-25,90)	
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁺	13,70 (11,30-18,50)	17,70 (9,35-23,00)	
CD14 ⁺ CD16 ⁺	7,54 (5,82-9,10)	10,80 (7,54-15,10)	0,049
Экспрессия CD184 на субпопуляциях моноцитов Expression of CD184 on monocyte subsets			
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁻	1,42 (1,37-1,77)	4,59 (3,92-4,98)	< 0,001
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁺	1,44 (1,39-1,59)	5,21 (4,16-7,09)	< 0,001
CD14 ⁺ CD16 ⁺	1,39 (1,30-2,28)	4,66 (3,83-10,80)	< 0,001
Экспрессия CD195 на субпопуляциях моноцитов Expression of CD195 on monocyte subsets			
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁻	2,45 (2,32-6,83)	5,86 (3,83-7,65)	0,046
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁺	3,78 (2,16-9,23)	7,91 (6,52-11,00)	
CD14 ⁺ CD16 ⁺	8,48 (5,97-12,60)	11,00 (6,86-25,90)	
Экспрессия HLA-DR на субпопуляциях моноцитов HLA-DR expression on monocyte subsets			
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁻	4,48 (3,61-4,92)	5,13 (4,56-6,90)	0,023
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁺	6,63 (5,99-8,59)	11,20 (7,30-12,30)	0,033
CD14 ⁺ CD16 ⁺	7,32 (6,24-11,00)	8,07 (5,92-12,80)	

Обсуждение

Изменения в иммунной системе при ОП проявляются уже на ранней стадии заболевания, что связывают с активацией провоспалительных гуморальных и клеточных факторов и, в конечном счете, формированием местного и системного воспаления, активность которого во много определяет клиническое течение и исход острого панкреатита [6, 32, 45]. Моноциты крови также вовлекаются в реализацию воспалительной ре-

акции [1, 23, 27]. При этом изменения их фенотипа и субпопуляционного состава моноцитов во многом определяют эффективность воспалительной реакции, так как данная популяция клеток осуществляет широкий комплекс регуляторных процессов в иммунной системе и способна дифференцироваться в эффекторные клетки с провоспалительной активностью [5, 23, 28].

Воспалительная реакция у обследованных нами больных ОП характеризовалась отсутстви-

ем изменения процентного и абсолютного количества моноцитов в крови, а также повышением доли моноцитов, экспрессирующих рецепторы CD25, CD184 и CD195. Молекула CD25 (p55, цепь IL-2R α) определяется как одноцепочечный гликопротеин и является низкоаффинным рецептором к IL-2 [1, 29]. Увеличение количества CD25⁺ моноцитов в крови при ОП также подтверждается в публикации Liu S. et al. (2022) [28]. Однако в исследовании Poba I. et al. (2023) было показано, что при развитии воспалительной реакции экспрессия CD25 на моноцитах снижалась [25].

Маркеры CD184 и CD195 являются хемокиновыми рецепторами. CD184 (CXCR4 или Fusin) относится к семейству рецепторов клеточной поверхности, связанных с G-белком (GPCRs, G protein-coupled cell surface receptors), специфично связывается с хемокином CXCL12 (или SDF-1, stromal cell-derived factor-1), а также является сайтом связывания ВИЧ [10, 12, 44]. Взаимодействие CXCR4 с CXCL12 за счет активации MAPK1/MAPK3 и повышения уровня внутриклеточного Ca²⁺ стимулирует хемотаксис, пролиферацию и/или выживание клеток [14, 20, 26, 36]. Так, в работе Werner Y. et al. (2020) было установлено, что именно экспрессия CXCR4 на моноцитах способствует их начальной инфильтрации в зону инфаркта [42]. На фоне острого воспаления у обследованных нами больных ОП количество моноцитов в крови, экспрессирующих CXCR4, возрастает более чем 2,1 раза. CD195 (CCR5, HIV-1 fusion coreceptor) также относится к семейству GPCRs, функционирует как рецептор хемокинов CC и, соответственно, обладает высоким сродством к CCL3 (или MIP-1 α , macrophage inflammatory protein-1 α), CCL4 (или MIP-1 β , macrophage inflammatory protein-1 β), CCL5 (или RANTES, regulated on activation, normal T cell expressed and secreted) и CCL8 (или MCP2, monocyte chemoattractant protein-2) [15, 17]. Взаимодействие CCR5 с лигандами приводит к активации каскадов сигнальной трансдукции, таких как протеинкиназа B и NF- κ B, перестройке клеточного цитоскелета и хемотаксису клеток [19, 37]. В исследовании Rawat K. et al. (2023) показано, что миграция моноцитов и последующая антигенпрезентация в лимфатических узлах осуществляется по CCR5/CCL5 механизму [34]. В то же время у больных ОП (в нашем исследовании) уровень моноцитов, экспрессирующих CCR5, увеличивается более чем в 1328 раз. Можно предположить, что подобное усиление миграционной активности моноцитов при ОП может привести к их последующему накоплению в зоне воспаления поджелудочной железы, последующей дифференцировке в макрофаги с соответствующей стимуляцией активности воспалительной реакции.

У обследованных больных ОП в крови меняется содержание моноцитов, экспрессирующих антигены CD45RO и CD62L. Рецептор CD45RO является изоформой общего лейкоцитарного антигена – CD45 (тирозиновая протеинфосфатаза C рецепторного типа), который модулирует функции как врожденной, так и адаптивной иммунной системы [1, 8, 39]. Показано, что у клеток врожденного иммунитета CD45 влияет на передачу сигналов с Toll-like-рецепторов, что вызывает активацию хемотаксиса, а также синтез и секрецию цитокинов [9]. В исследовании Ahmed M.G.T. et al. (2023) было установлено, что здоровых людей и пациентов с сепсисом уровни экспрессии CD45RO на моноцитах не различались, но при воздействии липополисахаридов бактериального происхождения *in vitro* уровень экспрессии данного маркера увеличивался [8]. Молекула CD62L (или LAM-1, leukocyte adhesion molecule 1) является L-селектином, который осуществляет хоминг клеток в периферические лимфатические узлы [1, 11]. Увеличение количества CD62L⁺ моноцитов связывают с их активацией, которая может осуществляться как при системных заболеваниях, так и являться прогностическим фактором благоприятного исхода при COVID-19 [11, 35]. У обследованных больных ОП доля моноцитов с коэкспрессией CD45RO и CD62L увеличивается, что характеризует их активацию (при снижении содержания клеток с фенотипом CD45RO⁻CD62L⁻ и CD45RO⁺CD62L⁺).

Субпопуляционный состав моноцитов крови мы исследовали по классическому варианту, через экспрессию двух рецепторов – CD14 и CD16: клетки с фенотипом CD14⁺CD16⁻ определяются как «классические» (“classical”) моноциты, с фенотипом CD14⁺CD16⁺ – «промежуточные» (“intermediate”) и CD14⁻CD16⁺ клетки – «неклассические» (“non-classical”) [1, 5, 28]. У обследованных нами больных ОП в крови более чем в 2 раза повышается количество «неклассических» моноцитов по сравнению с показателями здоровых людей. Считается, что данная субпопуляция является наиболее зрелой формой моноцитов, которые являются противовоспалительными клетками, обладают повышенной тропностью к эндотелию сосудов и, соответственно, способны к быстрой миграции в зону воспаления [21]. Кроме того, в обзоре Padgett L.E. et al. (2020) было отмечено, что именно «промежуточные» и «неклассические» моноциты в ткани способны дифференцироваться в функционально активные дендритные клетки [30].

Мы исследовали содержание субпопуляций моноцитов при ОП, экспрессирующих ряд активационных рецепторов, а также уровни экспрессии (по величине MFI) этих маркеров. Обнару-

жено, что субпопуляционный состав моноцитов у больных ОП с экспрессией молекулы CD64 соответствует значениям контрольной группы. Однако именно на фракции «неклассических» моноцитов при ОП повышается уровень экспрессии данного рецептора. Рецептор CD64 (FcγRI, высокоаффинный рецептор IgG) конститутивно экспрессируется на моноцитах, причем уровень экспрессии возрастает на фоне бактериальных инфекций и при воздействии провоспалительных цитокинов [24, 33]. В исследовании Brown L.E. et al. (2020) было показано, что низкий уровень экспрессии маркера CD64 на моноцитах выявляется у пациентов с онкологическими заболеваниями [13]. Следовательно, повышенный уровень экспрессии CD64 на «неклассических» моноцитах у больных ОП связан с развитием воспалительного процесса и характеризует функциональную активацию моноцитов данной фракции.

При ОП увеличивается доля «классических» и «неклассических» моноцитов, экспрессирующих CXCR4 (CD184). Причем уровень экспрессии данного хемокинового рецептора у больных повышен как на общей популяции моноцитов крови, так и на всех субпопуляциях. В то же время в крови у обследованных больных увеличивается количество всех субпопуляций моноцитов с экспрессией рецептора CCR5 (CD195). При этом уровень его экспрессии возрастает только на субпопуляции «классических» (провоспалительных) моноцитов. Данные результаты также характеризуют активацию моноцитов при ОП, в том числе увеличение их миграционной способности, с наличием тенденции на активацию миграции именно провоспалительных моноцитов.

Молекула HLA-DR является общим лейкоцитарным антигеном (мембранным рецептором МНС II класса), который преимущественно экспрессируется на антигенпрезентирующих клетках и принимает участие в антигенпрезентации пептидных антигенов [16, 18, 27]. В исследовании Liu S. et al. (2023) было показано, что экспрессия рецептора HLA-DR на моноцитах у пациентов с ОП в первые дни заболевания была снижена и восстанавливалась к 7-м суткам [27]. В нашем исследовании количество HLA-DR⁺-моноцитов у больных ОП соответствует норме, также как распределение HLA-DR⁺-моноцитов по субпопуляциям. Однако наблюдалось повышение уровней экспрессии маркера HLA-DR на субпопуляциях «классических» и «переходных» моноцитов, что, соответственно, реализовалось и в увеличении

уровня экспрессии данного маркера на общей фракции моноцитов у больных.

Заключение

Таким образом, у больных в начальный период ОП наблюдается повышение функциональной активности моноцитов крови, характеризующееся изменением фенотипа и увеличением экспрессии активационных рецепторов на различных субпопуляциях. Установлено, что на фоне увеличения доли моноцитов в крови у больных ОП с коэкспрессией CD45RO и CD62L повышается количество клеток, экспрессирующих рецептор CD25. Повышение уровня миграционной активности моноцитов при ОП также характеризуется выраженным увеличением содержания моноцитов с экспрессией хемокиновых молекул CXCR4 и CCR5. Изменение субпопуляционного состава в острый период заболевания характеризуется более чем 2-кратным увеличением уровня «неклассических» моноцитов, обладающих повышенной тропностью к эндотелию сосудов и противовоспалительной функцией. В субпопуляционном составе моноцитов при ОП меняется доля клеток с экспрессией хемокиновых рецепторов. Так, в составе общей популяции моноцитов у больных повышается количество «классических» и «неклассических» моноцитов с экспрессией CXCR4, но при этом практически равномерно увеличивается содержание клеточных субпопуляций с экспрессией рецептора CCR5. Изменения уровней экспрессии активационных рецепторов также характеризуют особенности активации различных субпопуляций моноцитов у больных в начальный период ОП. Только на «классических» моноцитах при ОП повышается уровень экспрессии CCR5, тогда как увеличение экспрессии CD64 выявляется только на «неклассических» моноцитах. У больных ОП увеличение уровня экспрессии HLA-DR-рецептора выявляется на «классических» и «переходных» моноцитах, однако высокий уровень экспрессии CXCR4 выявляется на всех субпопуляциях моноцитов крови. Выявленные изменения фенотипа и субпопуляционного состава моноцитов у больных в начальный период заболевания характеризуют механизм участия моноцитов в воспалительном процессе при ОП, в рамках которого выявляется не только провоспалительная реакция моноцитов, но и повышение активности субпопуляции моноцитов с противовоспалительной функцией.

Список литературы / References

1. Козлов В.А., Тихонова Е.П., Савченко А.А., Кудрявцев И.В., Андропова Н.В., Анисимова Е.Н., Головкин А.С., Демина Д.В., Здзитовецкий Д.Э., Калинина Ю.С., Каспаров Э.В., Козлов И.Г., Корсунский И.А., Кудлай Д.А., Кузьмина Т.Ю., Миноранская Н.С., Продеус А.П., Старикова Э.А., Черданцев Д.В., Чесно-

ков А.Б., Шестерня П.А., Борисов А.Г. Клиническая иммунология. Практическое пособие для инфекционистов. Красноярск: Поликор, 2021. 563 с. [Kozlov V.A., Tikhonova E.P., Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V., Andronova N.V., Anisimova E.N., Golovkin A.S., Demina D.V., Zdzitovetsky D.E.E., Kalinina Y.S., Kasparov E.V., Kozlov I.G., Korsunsky I.A., Kudlay D.A., Kuzmina T.Yu., Minoranskaya N.S., Prodeus A.P., Starikova E.A., Cherdantsev D.V., Chesnokov A.B., Shesternya P.A., Borisov A.G. Clinical immunology. A practical guide for infectious disease specialists]. Krasnoyarsk: Polikor, 2021. 563 p.

2. Мусаилов В.А., Ерышев А.Ф., Харитонов В.В., Пархоменко С.А., Чернеховская Н.Е. Эндолимфатическая лекарственная терапия острого панкреатита // Госпитальная медицина: наука и практика, 2023. Т. 6, № 1. С. 33-38. [Musailov V.A., Eryashev A.F., Kharitonov V.V., Parkhomenko S.A., Chernekhovskaya N.E. Endolymphatic drug therapy for acute pancreatitis. *Gospitalnaya meditsina: nauka i praktika = Hospital Medicine: Science and Practice*, 2023, Vol. 6, no. 1, pp. 33-38. (In Russ.)]

3. Отдельнов Л.А., Мухин А.С. Абдоминальный компартмент-синдром при тяжелом остром панкреатите (обзор литературы) // Вестник хирургии имени И.И. Грекова, 2020. Т. 179, № 2. С. 73-78. [Otdelnov L.A., Mukhin A.S. Abdominal compartment syndrome in severe acute pancreatitis (review of literature). *Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova = Grekov's Bulletin of Surgery*, 2020, Vol. 179, no. 2, pp. 73-78. (In Russ.)]

4. Острый панкреатит: клинические рекомендации. М., 2023. 55 с. [Acute pancreatitis. Clinical recommendations]. Moscow, 2023. 55 p.

5. Савченко А.А., Борисов А.Г., Здзитовецкий Д.Э., Кудрявцев И.В., Медведев А.Ю., Мошев А.В., Гвоздев И.И. Фенотипический состав и функциональная активность моноцитов у больных острым панкреатитом // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, № 1. С. 45-54. [Savchenko A.A., Borisov A.G., Zdzitovetskiy D.E., Kudryavtsev I.V., Medvedev A.Yu., Moshev A.V., Gvozdev I.I. Phenotypic profile and functional activity of monocytes in the patients with acute pancreatitis. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2017, Vol. 19, no. 1, pp. 45-54. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2017-1-45-54.

6. Савченко А.А., Борисов А.Г., Здзитовецкий Д.Э., Медведев А.Ю., Гвоздев И.И. Зависимость респираторного взрыва нейтрофилов от состояния их метаболизма у больных с разной степенью тяжести острого деструктивного панкреатита // Медицинская иммунология, 2019. Т. 21, № 1. С. 77-88. [Savchenko A.A., Borisov A.G., Zdzitovetskiy D.E., Medvedev A.Yu., Gvozdev I.I. Dependence of neutrophil respiratory burst on their metabolic state in the patients with acute destructive pancreatitis of different severity. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2019, Vol. 21, no. 1, pp. 77-88. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2019-1-77-88.

7. Тетерин Ю.С., Куликов Ю.Д., Рогаль М.Л., Ярцев П.А., Аскеров А.Ч., Елецкая Е.С., Новиков С.В. Эндоскопическое внутрипросветное дренирование зон панкреатогенной деструкции при некротизирующем панкреатите // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова, 2022. № 2. С. 17-23. [Teterin Yu.S., Kulikov Yu.D., Rogal M.L., Yartsev P.A., Askerov A.Ch., Eletskaia E.S., Novikov S.V. Endoscopic transluminal drainage for infected pancreatic necrosis. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery*, 2022, no. 2, pp. 17-23 (In Russ.)]

8. Ahmed M.G.T., Limmer A., Hartmann M. CD45RA and CD45RO Are Regulated in a Cell-Type Specific Manner in Inflammation and Sepsis. *Cells*, 2023, Vol. 12, no. 14, 1873. doi: 10.3390/cells12141873.

9. Ahmed M.G.T., Limmer A., Sucker C., Fares K.M., Mohamed S.A., Othman A.H., Berger M.M., Brenner T., Hartmann M. Differential Regulation of CD45 Expression on Granulocytes, Lymphocytes, and Monocytes in COVID-19. *J. Clin. Med.*, 2022, Vol. 11, no. 14, 4219. doi: 10.3390/jcm11144219.

10. Bianchi M.E., Mezzapelle R. The Chemokine receptor CXCR4 in cell proliferation and tissue regeneration. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 2109. doi: 10.3389/fimmu.2020.02109.

11. Brezovec N., Perdan-Pirkmajer K., Kuret T., Burja B., Sodin-Šemrl S., Čučnik S., Lakota K. Increased L-Selectin on monocytes is linked to the autoantibody profile in systemic sclerosis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, Vol. 23, no. 4, 2233. doi: 10.3390/ijms23042233.

12. Britton C., Poznansky M.C., Reeves P. Polyfunctionality of the CXCR4/CXCL12 axis in health and disease: Implications for therapeutic interventions in cancer and immune-mediated diseases. *FASEB J.*, 2021, Vol. 35, no. 4, e21260. doi: 10.1096/fj.202001273R.

13. Brown L.E., Zhang D., Cui W. Flow cytometric analysis of monocytes and granulocytes may be useful in the distinction of myeloid neoplasms from reactive conditions: a single institution experience and literature review. *Ann. Clin. Lab. Sci.*, 2020, Vol. 50, no. 3, pp. 327-332.

14. Caspar B., Cocchiara P., Melet A., van Emelen K., van der Aa A., Milligan G., Herbeuval J.P. CXCR4 as a novel target in immunology: moving away from typical antagonists. *Future Drug Discov.*, 2022, Vol. 4, no. 2, FDD77. doi: 10.4155/fdd-2022-0007.

15. Da Silva E., Scott M.G.H., Enslin H., Marullo S. Control of CCR5 Cell-Surface Targeting by the PRAF2 Gatekeeper. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, Vol. 24, no. 24, 17438. doi: 10.3390/ijms242417438.

16. de Freitas C.G., Farias M.G. Evaluation of HLA-DR expression in monocytes and CD64 in neutrophils as A predictor of SEPSIS/sirs in the infectious-inflammatory process. *J. Immunol. Methods*, 2024, Vol. 524, 113589. doi: 10.1016/j.jim.2023.113589.

17. Di Marino D., Conflitti P., Motta S., Limongelli V. Structural basis of dimerization of chemokine receptors CCR5 and CXCR4. *Nat. Commun.*, 2023, Vol. 14, no. 1, 6439. doi: 10.1038/s41467-023-42082-z.

18. Fanelli M., Petrone V., Maracchioni C., Chirico R., Cipriani C., Coppola L., Malagnino V., Teti E., Sorace C., Zordan M., Vitale P., Iannetta M., Balestrieri E., Rasi G., Grelli S., Malergue F., Sarmati L., Minutolo A., Matteucci C.

Persistence of circulating CD169+monocytes and HLA-DR downregulation underline the immune response impairment in PASC individuals: the potential contribution of different COVID-19 pandemic waves. *Curr. Res. Microb. Sci.*, 2023, Vol. 6, 100215. doi: 10.1016/j.crmicr.2023.100215.

19. Ferrero M.R., Tavares L.P., Garcia C.C. The dual role of CCR5 in the course of influenza infection: exploring treatment opportunities. *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 12, 826621. doi: 10.3389/fimmu.2021.826621.

20. González-Arriagada W.A., García I.E., Martínez-Flores R., Morales-Pison S., Coletta R.D. Therapeutic Perspectives of HIV-Associated Chemokine Receptor (CCR5 and CXCR4) Antagonists in Carcinomas. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, Vol. 24, no. 1, 478. doi: 10.3390/ijms24010478.

21. Goshima T., Ieguchi K., Onishi N., Shimizu T., Takayanagi D., Watanabe M., Fujimoto Y., Ohkuma R., Suzuki R., Tsurui T., Mura E., Iriguchi N., Ishiguro T., Shimokawa M., Hirasawa Y., Kubota Y., Ariizumi H., Horiike A., Yoshimura K., Tsuji M., Kiuchi Y., Kobayashi S., Fujishiro J., Hoffman R.M., Tsunoda T., Wada S. Non-classical monocytes enhance the efficacy of immune checkpoint inhibitors on colon cancer in a syngeneic mouse model. *Anticancer Res.*, 2024, Vol. 44, no. 1, pp. 23-29.

22. Gui M., Zhao B., Huang J., Chen E., Qu H., Mao E. Pathogenesis and therapy of coagulation disorders in severe acute pancreatitis. *J. Inflamm. Res.*, 2023, Vol. 16, pp. 57-67.

23. Williams M., Mildner A., Yona S. Developmental and functional heterogeneity of monocytes. *Immunity*, 2018, Vol. 49, no. 4, pp. 595-613.

24. Hichami A., Saidi H., Khan A.S., Degbeni P., Khan N.A. In vitro functional characterization of type-i taste bud cells as monocytes/macrophages-like which secrete proinflammatory cytokines. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, Vol. 24, no. 12, 10325. doi: 10.3390/ijms241210325.

25. Iloba I., McGarry S.V., Yu L., Cruickshank D., Jensen G.S. Differential immune-modulating activities of cell walls and secreted metabolites from probiotic bacillus coagulans JBI-YZ6.3 under normal versus inflamed culture conditions. *Microorganisms*, 2023, Vol. 11, no. 10, 2564. doi: 10.3390/microorganisms11102564.

26. Kim S.K., Choe J.Y., Park K.Y. CXCL12 and CXCR4 as novel biomarkers in uric acid-induced inflammation and patients with gouty arthritis. *Biomedicines*, 2023, Vol. 11, no. 3, 649. doi: 10.3390/biomedicines11030649.

27. Liu S., Luo W., Szatmary P., Zhang X., Lin J.W., Chen L., Liu D., Sutton R., Xia Q., Jin T., Liu T., Huang W. Monocytic HLA-DR expression in immune responses of acute pancreatitis and COVID-19. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, Vol. 24, no. 4, 3246. doi: 10.3390/ijms24043246.

28. Liu S., Szatmary P., Lin J.W., Wang Q., Sutton R., Chen L., Liu T., Huang W., Xia Q. Circulating monocytes in acute pancreatitis. *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 13, 1062849. doi: 10.3389/fimmu.2022.1062849.

29. Luo H., Zhu Y., Guo B., Ruan Z., Liu Z., Fan Z., Zhao S. Causal relationships between CD25 on immune cells and hip osteoarthritis. *Front. Immunol.*, 2023, Vol. 14, 1247710. doi: 10.3389/fimmu.2023.1247710.

30. Padgett L.E., Araujo D.J., Hedrick C.C., Olingy C.E. Functional crosstalk between T cells and monocytes in cancer and atherosclerosis. *J. Leukoc. Biol.*, 2020, Vol. 108, no. 1, pp. 297-308.

31. Pan L.L., Deng Y.Y., Wang R., Wu C., Li J., Niu W., Yang Q., Bhatia M., Gudmundsson G.H., Agerberth B., Diana J., Sun J. Lactose induces phenotypic and functional changes of neutrophils and macrophages to alleviate acute pancreatitis in mice. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 751. doi: 10.3389/fimmu.2018.00751.

32. Peng C., Li Z., Yu X. The role of pancreatic infiltrating innate immune cells in acute pancreatitis. *Int. J. Med. Sci.*, 2021, Vol. 18, no. 2, pp. 534-545.

33. Qu P.F., Li R., Xu C., Chai W., Li H., Fu J., Chen J.Y. A clinical pilot study to evaluate CD64 expression on blood monocytes as an indicator of periprosthetic joint infection. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 2020, Vol. 102, no. 17, e99. doi: 10.2106/JBJS.20.00057.

34. Rawat K., Tewari A., Li X., Mara A.B., King W.T., Gibbings S.L., Nnam C.F., Kolling F.W., Lambrecht B.N., Jakubzick C.V. CCL5-producing migratory dendritic cells guide CCR5+ monocytes into the draining lymph nodes. *J. Exp. Med.*, 2023, Vol. 220, no. 6, e20222129. doi: 10.1084/jem.20222129.

35. Rutkowska E., Kwiecień I., Kłos K., Rzepecki P., Chciałowski A. Intermediate monocytes with PD-L1 and CD62L expression as a possible player in active SARS-CoV-2 infection. *Viruses*, 2022, Vol. 14, no. 4, 819. doi: 10.3390/v14040819.

36. Sadri F., Rezaei Z., Fereidouni M. The significance of the SDF-1/CXCR4 signaling pathway in the normal development. *Mol. Biol. Rep.*, 2022, Vol. 49, no. 4, pp. 3307-3320. doi: 10.1007/s11033-021-07069-3.

37. Santos J., Wang P., Shemesh A., Liu F., Tsao T., Aguilar O.A., Cleary S.J., Singer J.P., Gao Y., Hays S.R., Golden J.A., Leard L., Kleinhenz M.E., Kolaitis N.A., Shah R., Venado A., Kukreja J., Weigt S.S., Belperio J.A., Lanier L.L., Looney M.R., Greenland J.R., Calabrese D.R. CCR5 drives NK cell-associated airway damage in pulmonary ischemia-reperfusion injury. *JCI Insight*, 2023, Vol. 8, no. 21, e173716. doi: 10.1172/jci.insight.173716.

38. Son A., Ahuja M., Schwartz D.M., Varga A., Swaim W., Kang N., Maleth J., Shin D.M., Muallem S. Ca2+ Influx Channel Inhibitor SARAF Protects Mice From Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*, 2019, Vol. 157, no. 6, pp. 1660-1672.e2.

39. Trumet L., Ries J., Ivenz N., Sobl P., Wehrhan F., Lutz R., Kesting M., Weber M. Does surgery affect systemic immune response? A perioperative analysis of TGF- β , IL-8 and CD45RO. *Front. Oncol.*, 2023, Vol. 13, 1307956. doi: 10.3389/fonc.2023.1307956.

40. Walkowska J., Zielinska N., Karauda P., Tubbs R.S., Kurtys K., Olewnik Ł. The pancreas and known factors of acute pancreatitis. *J. Clin. Med.*, 2022, Vol. 11, no. 19, 5565. doi: 10.3390/jcm11195565.

41. Wan J., Yang X., Ren Y., Li X., Zhu Y., Haddock A.N., Ji B., Xia L., Lu N. Inhibition of miR-155 reduces impaired autophagy and improves prognosis in an experimental pancreatitis mouse model. *Cell Death Dis.*, 2019, Vol. 10, no. 4, 303. doi: 10.1038/s41419-019-1545-x.
42. Werner Y., Mass E., Ashok Kumar P., Ulas T., Händler K., Horne A., Klee K., Lupp A., Schütz D., Saaber F., Redecker C., Schultze J.L., Geissmann F., Stumm R. CXCR4 distinguishes HSC-derived monocytes from microglia and reveals monocyte immune responses to experimental stroke. *Nat. Neurosci.*, 2020, Vol. 23, no. 3, pp. 351-362.
43. Xue J., Sharma V., Habtezion A. Immune cells and immune-based therapy in pancreatitis. *Immunol. Res.*, 2014, Vol. 58, no. 2-3, pp. 378-386.
44. Yu J., Zhou X., Shen L. CXCR4-targeted radiopharmaceuticals for the imaging and therapy of malignant tumors. *Molecules*, 2023, Vol. 28, no. 12, 4707. doi: 10.3390/molecules28124707.
45. Zhang B., Xiao Q., Ma Q., Han L. Clinical treatment for persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome in patients with severe acute pancreatitis (Review). *Exp. Ther. Med.*, 2023, Vol. 26, no. 4, 495. doi: 10.3892/etm.2023.12194.
46. Zhou R., Bu W., Fan Y., Du Z., Zhang J., Zhang S., Sun J., Li Z., Li J. Dynamic changes in serum cytokine profile in rats with severe acute pancreatitis. *Medicina (Kaunas)*, 2023, Vol. 59, no. 2, 321. doi: 10.3390/medicina59020321.

Авторы:

Савченко А.А. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», г. Красноярск, Россия

Здзитовецкий Д.Э. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии имени профессора Ю.М. Лубенского, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ, г. Красноярск, Россия

Адилов М.М. — врач-хирург, заведующий хирургическим отделением КГБУЗ «Березовская районная больница», г. Красноярск, Россия

Кудрявцев И.В. — к.б.н., заведующий лабораторией клеточной иммунологии отдела иммунологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; доцент кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Беленюк В.Д. — к.б.н., младший научный сотрудник лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», г. Красноярск, Россия

Борисов А.Г. — к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», г. Красноярск, Россия

Authors:

Savchenko A.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Laboratory of Molecular and Cellular Physiology and Pathology, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Science Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

Zdzitovetskiy D.E., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Yu. Lubensky Department of Faculty Surgery, Krasnoyarsk State V. Voyno-Yasenevsky Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

Adilov M.M., Surgeon, Head, Surgical Department, Berzovsky Regional Hospital, Krasnoyarsk, Russia

Kudryavtsev I.V., PhD (Biology), Head, Laboratory of Cellular Immunology, Department of Immunology, Institute of Experimental Medicine; Associate Professor, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Belenyuk V.D., PhD (Biology), Junior Researcher, Laboratory of Cellular Molecular Physiology and Pathology, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Science Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

Borisov A.G., PhD (Medicine), Leading Researcher, Laboratory of Cellular Molecular Physiology and Pathology, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Science Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

Поступила 23.03.2024
Отправлена на доработку 16.09.2024
Принята к печати 31.03.2025

Received 23.03.2024
Revision received 16.09.2024
Accepted 31.03.2025