

**АНТИГЕНПРЕЗЕНТИРУЮЩАЯ СУБПОПУЛЯЦИЯ  
НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ, КАК ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ  
МАРКЕР ДИНАМИКИ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ  
ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ СИНТЕТИЧЕСКИМ  
ТИМИЧЕСКИМ ГЕКСАПЕПТИДОМ, У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ  
ГЕМАТОГЕННЫМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ**

Нестерова И. В. <sup>1,2</sup>,  
Чудилова Г. А. <sup>1</sup>,  
Барова Н. К. <sup>1,3</sup>,  
Сафонцева А. Д. <sup>1</sup>,  
Поезжаев Е. А. <sup>1</sup>,  
Ковалева С. В. <sup>1</sup>,  
Чапурина В. Н. <sup>1</sup>,  
Чичерев Е. А. <sup>3</sup>,  
Тетерин Ю. В. <sup>1</sup>,  
Ломтатидзе Л. В. <sup>1</sup>,  
Лягуша Д. Э. <sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы" Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, г. Москва, Россия

<sup>3</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар, Россия

**ANTIGENPRESENTING SUBSETS OF NEUTROPHILIC GRANULOCYTES AS A DIAGNOSTIC MARKER OF THE DYNAMICS OF CLINICAL EFFECTIVENESS OF IMMUNOMODULATORY THERAPY WITH SYNTHETIC THYMIC HEXAPEPTIDE IN CHILDREN WITH ACUTE HEMATOGENOUS OSTEOMYELITIS**

Nesterova I. V. <sup>a, b</sup>,  
Chudilova G. A. <sup>a</sup>,  
Barova N. K. <sup>a, c</sup>,  
Safontseva A. D. <sup>a</sup>,  
Poezhaev E. A. <sup>a</sup>,  
Kovaleva S. V. <sup>a</sup>,  
Chapurina V. N. <sup>a</sup>,  
Chicherev E. A. <sup>c</sup>,  
Teterin Yu. V. <sup>a</sup>,  
Lomtadze L. V. <sup>a</sup>,  
Lyagusha D. E. <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Federal State Budgetary Institution of Higher Professional Education «Kuban State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnodar, Russia

<sup>b</sup>Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

<sup>c</sup>Children's Regional Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory, Krasnodar, Russia

## Резюме

Многофункциональность нейтрофильных гранулоцитов (НГ) ассоциирована с наличием различных субпопуляций и их фенотипов. Ранее у детей с острым гематогенным остеомиелитом (ОГО) и острой деструктивной пневмонией, осложненными сепсисом, выявлена корреляционная связь с тяжестью гнойно-воспалительного процесса и количеством субпопуляции CD66b<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>НГ (АПК-НГ). Таким образом, определение субпопуляции АПК-НГ может служить ценным диагностическим инструментом и индикатором эффективности комплексной послеоперационной терапии, включающей иммуномодулирующую терапию, при тяжелых гнойно-воспалительных заболеваниях.

Цель исследования: оценить динамические изменения АПК-НГ при остром гематогенном остеомиелите у детей в сопоставлении с динамикой показателей клинической эффективности лечения на фоне проведения иммуномодулирующей терапии официальным фармпрепаратом, действующей субстанцией которого является синтетический тимический гексапептид (ГП).

Материалы и методы. В группу исследования (ГИ) вошли дети 10-15 лет с диагнозом ОГО (n=15), группу сравнения (ГС) составили 13 условно здоровых детей. В периферической крови (ПК) детей оценивали содержание НГ, экспрессирующих рецепторы CD66b, CD16, CD33, HLA-DR (FC500, «Beckman Coulter»), а также плотность экспрессии данных молекул. Для верификации дефектов субпопуляций НГ и контроля эффективности комплексного послеоперационного лечения с включением ГП забор ПК в ГИ проводился до операции, на 10-й день терапии ГП и перед выпиской. Исследование иммунологических параметров у детей ГС проводилось однократно.

Результаты: Установлено, что количество АПК-НГ, увеличенное в 18 раз в ГИ до лечения, снизилось в 1,9 раза на 10-е сутки на фоне комплексной послеоперационной терапии, включающей иммуномодулирующее лечение ГП, а к моменту выписки (20-25-е сутки) – в 3,8 раза. Однако, содержание АПК-НГ после лечения не достигло показателей ГС. Кроме того, снижение количества АПК-НГ коррелировало с положительной клинической динамикой: отмечалась более ранняя регрессия интоксикационного, болевого синдромов и локальных признаков воспаления. Задержка позитивных количественных изменений АПК-НГ сопоставимо наблюдалась при отсутствии клинической эффективности, что требовало пересмотра терапевтической тактики с необходимостью смены антибактериальной терапии.

Заключение: Исследование продемонстрировало высокую клиническую эффективность иммуномодулирующей терапии ГП в комплексном послеоперационном лечении детей с ОГО и возможность использования определения количественного содержания субпопуляции АПК-НГ как диагностического маркера для мониторинга клинико-иммунологической

эффективности послеоперационного лечения детей с ОГО. Данный маркер также может служить инструментом, ориентируясь на значения которого можно своевременно корректировать лечение пациентов с ОГО на стационарном и амбулаторном этапах.

**Ключевые слова:** нейтрофильные гранулоциты, антигенпрезентирующая субпопуляция, острый гематогенный остеомиелит, гексапептид, иммуномодулирующая терапия, дети.

### **Abstract**

The multifunctionality of neutrophilic granulocytes (NG) is associated with the presence of various subsets and phenotypes. Previously, in children with severe purulent inflammatory diseases, a correlation was found between the severity of disease and the number of CD66b<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>NG (APC-NG) subset. Thus, the determination of the APC-NG subset can serve as a valuable diagnostic tool and an indicator of the effectiveness of complex therapy in severe purulent-inflammatory diseases.

**Goal:** to assess the dynamic changes in APC-NG level in children with AHO in comparison with the dynamics of indicators of clinical effectiveness during immunomodulatory therapy with a synthetic thymic hexapeptide (HP).

**Materials and methods.** The study group (SG) included children aged 10-15 years with AHO (n=15), the comparison group (CG) consisted of 13 conditionally healthy children. In the peripheral blood (PB) of children, the content of NG expressing CD66b, CD16, CD33, HLA-DR (FC500, Beckman Coulter) and the expression density of these molecules was evaluated. The PB was collected before surgery, on the 10th day of therapy, and before discharge. The immunological parameters of children with CG were studied once.

**Results:** It was found that the amount of APC-NG, which was increased by 18 times in SG before treatment, decreased by 1,9 times on the 10th day after the beginning of treatment and by 3,8 times by the time of discharge (20-25th day). However, the content of APC-NG after treatment did not reach the CG indicators. In addition, a decrease in the number of APC-NG correlated with positive clinical dynamics: there was an earlier regression of general and local symptoms. A delay in the positive changes of APC-NG was observed in the absence of clinical effectiveness, which required a revision of therapeutic tactics and the need to change antibacterial therapy.

**Conclusion:** The study demonstrated the high clinical efficacy of HP in the complex treatment of children with AHO and the possibility of using the content of the APC-NG subset as a diagnostic marker for monitoring efficacy of postoperative treatment of children with AHO. This marker can also serve as a tool that allows for timely adjustment of the treatment of patients with AHO.

**Keywords:** neutrophilic granulocytes, antigen presenting subset, acute hematogenous osteomyelitis, hexapeptide, immunomodulatory therapy, children.

## 1 Введение

Исследования последних 20 лет открыли широкий спектр ранее неизвестных биологических функций нейтрофильных гранулоцитов (НГ), свидетельствующих о том, что они выполняют важную роль в работе иммунной системы, являясь ключевыми регуляторами нормальных биологических и различных патологических процессов. Продемонстрированы новые важнейшие научные факты, опровергающие устаревшие догмы: НГ могут продлевать длительность своей активной жизни во время развившегося воспалительного процесса и активно участвовать в его разрешении; НГ обладают способностью к синтезу и функционируют как источник цитокинов; играют важную роль в регуляции ангиогенеза и заживлении ран; демонстрируют фенотипическую и функциональную гетерогенность; взаимодействуют с разными субпопуляциями лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и при различных обстоятельствах обуславливают взаимодействие звеньев врожденного и адаптивного иммунитета во время формирования полноценного иммунного ответа [23, 27]. Функциональная универсальность НГ обусловлена их доказанной гетерогенностью, выявляемой на многих уровнях, что зависит от степени зрелости клеток, от изменений уровня экспрессии поверхностных мембранных молекул, а также от появления при тяжелых воспалительных процессах новых активационных рецепторов, транслоцирующихся на мембрану НГ из цитоплазмы и влияющих на изменения их активности. Расшифрованы особенности различных вариантов гибели НГ от апоптоза, некроза и нетоза, до некроптоза и т.д. Получены новые сведения, позволившие пересмотреть роль НГ в иммунопатогенезе многих заболеваний: от инфекционно-воспалительных, аутоиммунных и онкологических процессов до сердечно-сосудистой патологии, заболеваний периферической и центральной нервной системы, а также процессов, связанных со склонностью к повышенному тромбообразованию: васкулиты, инсульты, инфаркты, ТЭЛА и т.д. [7, 8].

Согласно современным представлениям, НГ являются транскрипционно активными клетками, играющими центральную роль в иммунных реакциях. Они способны воспринимать множество сигналов и отвечать на них синтезом и продукцией цитокинов [9, 20, 24, 26]. Кроме того, НГ способны модулировать активность других иммунных клеток, участвуя в индукции и разрешении воспаления, в механизмах формирования врожденной иммунной памяти и в формировании долгосрочного иммунного ответа. Они регулируют функции макрофагов, Т- и В-лимфоцитов [11, 22]. Вовлеченность НГ прослеживается в иммунопатогенезе различных заболеваний, в том числе рака [17].

На настоящий момент в литературных источниках охарактеризованы различные субпопуляции НГ: нейтрофилы-кейджеры, выполняющие транспортную функцию: доставляют инородные частицы в иммунокомпетентные органы; провоспалительные НГ, запускающие каскад воспалительного ответа, НГ-киллеры с позитивным антибактериальным,

45 противовирусным, противогрибковым потенциалом; воспалительные,  
46 обладающие негативным цитотоксическим потенциалом – «агрессивные»,  
47 вызывающие повреждение тканей; противовоспалительные – регулирующие  
48 регрессию воспаления; противо– и проопухолевые (TAN1; TAN2,  
49 соответственно); НГ, супрессирующие естественные клетки-киллеры путем  
50 образования активных формы кислорода и азота, синтеза  
51 противовоспалительных цитокинов; гибридные НГ–приобретающие свойства  
52 дендритных клеток [4, 14, 19]. Еще более поразительным является их  
53 способность приобретать фенотипические и функциональные свойства,  
54 которые обычно присущи профессиональным антигенпрезентирующим  
55 клеткам (АПК) [23]. Несмотря на отсутствие экспрессии HLA класса II и  
56 костимулирующих молекул CD80, CD86, CD83, CD40 на поверхностной  
57 мембране НГ, находящихся в неактивном состоянии, в т.ч. у условно-  
58 здоровых лиц, они способны приобретать антигенпрезентирующую  
59 способность (АПК-НГ) в отношении антигенспецифических CD4<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-Т-  
60 лимфоцитов. Экспрессия HLA II класса и костимулирующих молекул  
61 возникает при активации НГ цитокинами ИФН- $\gamma$ , Г-КСФ, ФНО вследствие  
62 чего образуется **энхансеосома** (enhanceosome) – стабильный трехмерный  
63 комплекс белков, который собирается на специфическом регуляторном  
64 участке ДНК (энхансере) для синергической активации транскрипции  
65 целевого гена, например, HLA класса II. Кроме того, экспрессия HLA II класса  
66 и костимулирующих молекул описана при фагоцитозе опсонизированных  
67 эритроцитов, а также при некоторых заболеваниях [1, 2, 3, 15, 18, 28]. Так,  
68 умеренный уровень экспрессии HLA-DR на мембране НГ наблюдается при  
69 таких аутоиммунных заболеваниях человека как гранулематоз с полиангиитом  
70 [13, 16], атеросклероз [29] и ревматоидный артрит [13]. Некоторыми  
71 исследователями отмечается, что взаимная активация АПК-НГ и Т-клеток  
72 может способствовать поддержанию локального воспалительного процесса и,  
73 в конечном итоге, приводить к возникновению деструктивных процессов при  
74 аутоиммунных патологиях, обуславливая их прогрессирование.

75 В то же время, вопрос о возникновении субпопуляции АПК-НГ и ее роли  
76 в реализации воспалительного процесса при бактериальных инфекциях  
77 остается не до конца изученным, а посему – спорным [25].

78 Ранее нами была идентифицирована субпопуляция НГ с фенотипом  
79 CD66b<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>, экспрессирующая HLA-DR рецептор, в  
80 периферической крови детей с острым гематогенным остеомиелитом (ОГО) и  
81 острой деструктивной пневмонией, осложненными сепсисом. Отмечено, что  
82 увеличение численности данной субпопуляции демонстрирует прямую  
83 корреляцию с локализацией, распространенностью и тяжестью гнойно-  
84 воспалительного процесса [6, 21]. В системе *in vitro* были показаны  
85 позитивные эффекты влияния синтетического тимического гексапептида –  
86 аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин (ГП) – действующей  
87 иммуностропной субстанции официального лекарственного препарата  
88 Имунофан, которые проявлялись в статистически значимом снижении доли

89 субпопуляции АПК-НГ, уменьшении плотности экспрессии HLA-DR и CD16  
90 рецепторов, повышении уровня экспрессии активационной молекулы CD66b,  
91 восстановлении эффекторных функции НГ [21].

92 Кроме того, была отмечена позитивная клиничко-иммунологическая  
93 эффективность официального лекарственного препарата, действующей  
94 субстанцией которого является ГП, у пациентов с тяжелыми гнойно-  
95 воспалительными заболеваниями. Так, наблюдалось восстановление  
96 фагоцитарной и микробицидной NADPH-оксидазной активности НГ, что  
97 сопровождалось позитивной клинической динамикой в виде сокращения  
98 длительности клинических проявлений тяжелых гнойно-воспалительных  
99 заболеваний у пациентов детского возраста по сравнению с детьми,  
100 получавшими только традиционную терапию [4, 6].

101 Несмотря на то, что фенотип субпопуляций НГ не всегда прямо отражает  
102 их функцию, а вариабельность различных субпопуляций может зависеть от  
103 стадии и активности инфекционно-воспалительного процесса, определение  
104 различных субпопуляций НГ, в частности АПК-НГ, может служить ценным  
105 диагностическим инструментом – индикатором эффективности комплексной  
106 терапии, включающей в т.ч. позитивную таргетную иммуномодулирующую  
107 терапию, при тяжелых гнойно-воспалительных заболеваниях, в т.ч.  
108 осложненных сепсисом.

109 Все вышеизложенное обосновывает необходимость проведения  
110 настоящего исследования.

111 **Цель исследования:** оценить динамические изменения  
112 антигенпрезентирующей субпопуляции нейтрофильных гранулоцитов при  
113 остром гематогенном остеомиелите у детей в сопоставлении с динамикой  
114 показателей клинической эффективности лечения на фоне проведения  
115 иммуномодулирующей терапии официальным фармпрепаратом,  
116 действующей субстанцией которого является синтетический тимический  
117 гексапептид.

## 118 2 Материалы и методы

119 Методология исследования включала проспективное, когортное,  
120 контролируемое наблюдение. В выборку вошли 15 детей,  
121 госпитализированных в хирургическое отделение №1 ГБУЗ ДККБ МЗ КК с  
122 диагнозом острый гематогенный остеомиелит, в возрасте 11,0 (10,0;15,0) лет,  
123 обоего пола (5 девочек и 10 мальчиков) – группа исследования (ГИ). Дети  
124 были госпитализированы в хирургическое отделение на 11,0 (4,0;14,0) сутки  
125 от начала заболевания. При поступлении у 4 (27 %) пациентов  
126 регистрировались нормальные значения температурной реакции тела, у 5  
127 (33 %) детей – субфебрильная температура тела, у 6 (40%) – фебрильная  
128 температурная реакция. Наиболее часто гнойно-воспалительный очаг  
129 локализовался в бедренных костях (n=8, 53%), плечевых (n=3, 20 %), в  
130 остальных случаях поражения костной ткани приходились на кости стопы и  
131 малоберцовые кости. На момент поступления в стационар дети ГИ в 60 %  
132 случаев уже получали эмпирическую антибактериальную терапию. Все

133 пациенты ГИ получали хирургическое и комплексное послеоперационное  
134 лечение, включающее антибактериальную терапию с учетом  
135 бактериологических посевов из гнойно-воспалительного очага,  
136 дезинтоксикационную, симптоматическую терапии и иммуномодулирующую  
137 терапию фармпрепаратом, активной действующей субстанцией которого  
138 является синтетический тимический гексапептид аргинил-альфа-аспартил-  
139 лизил-валил-тирозил-аргинин (Гексапептид, ГП) по разработанной ранее нами  
140 схеме [6]. Критериями для исключения служили наличие у пациентов тяжелых  
141 соматических заболеваний в фазах суб- и декомпенсации, а также  
142 аллергических заболеваний в периоде обострения. В группу сравнения (ГС)  
143 были включены 13 условно здоровых детей соответствующего пола и  
144 возраста.

145 Для оценки изменений динамики исследуемых показателей  
146 клинической эффективности статистически (вычисление коэффициента  
147 конкордации  $W$  Кендалла или дельты Клиффа) определялся «размер  
148 позитивного эффекта» проводимого лечения в ГИ, получавшей в  
149 послеоперационном периоде иммуномодулирующую терапию ГП, в  
150 сравнении с «размером позитивного эффекта», характеризующего динамику  
151 исследуемых параметров клинической эффективности лечения у пациентов  
152 ретроспективной группы (РГ) – дети с ОГО ( $n=19$ , мальчиков – 11, девочек –  
153 8) 12 (11; 14) лет, получавшие только традиционное лечение в  
154 послеоперационном периоде.

155 «Методом проточной цитометрии (FC 500, «Beckman Coulter», США)  
156 тестировалось количество НГ субпопуляций  $CD66b^+CD16^+CD33^+HLA-DR^+$ ,  
157  $CD66b^+CD16^+CD33^+HLA-DR^-$  одновременно экспрессирующих  $CD66b$ ,  $CD16$ ,  
158  $CD33$ ,  $HLA-DR$  II класса и плотность экспрессии рецепторов по  
159 интенсивности флюоресценции (MFI) (МКАТ, «Beckman Coulter International  
160 S.A.», Франция)».

161 Для верификации дисфункций субпопуляций нейтрофильных  
162 гранулоцитов и контроля эффективности лечения забор периферической  
163 крови (ПК) осуществлялся в первые сутки до оперативного вмешательства, во  
164 время лечения на 10 сутки после начала иммуномодулирующей терапии, перед  
165 выпиской из стационара на 20-25 сутки. Детям ГС исследование  
166 иммунологических параметров осуществлялось однократно.

167 Этические аспекты данного исследования были рассмотрены и  
168 утверждены местным комитетом по этике (протокол №145 от 28.05.2025). Все  
169 процедуры выполнялись в соответствии с положениями Хельсинкской  
170 декларации. От родителей каждого ребенка, вовлеченного в исследование,  
171 было получено добровольное информированное согласие.

172 Статистическая обработка полученных данных осуществлялась на языке  
173 программирования Python v. 3.13 с использованием библиотек Pandas, SciPy,  
174 NumPy, Scikit-posthocs. Данные проверялись на нормальность распределения  
175 с помощью критерия Шапиро-Уилка. Было констатировано отсутствие  
176 нормальности распределения, поэтому данные представлены в виде медианы

177 с первым и третьим квартилями как Me (Q1; Q3), а для их дальнейшей  
178 обработки использованы методы непараметрической статистики.  
179 Установление статистической значимости различий между несколькими  
180 зависимыми выборками выполнялось с использованием критерия Фридмана  
181 (непараметрический вариационный анализ). При обнаружении статистически  
182 значимых различий проводились апостериорные попарные сравнения с  
183 помощью критерия Уилкоксона-Неменьи-Макдональда-Томпсона.  
184 Статистическая значимость различий между независимыми выборками  
185 устанавливалась с использованием критерия Манна-Уитни. Статистически  
186 значимыми различия считали при  $p < 0,05$ .

187 Кроме того, для оценки динамики исследуемых показателей был  
188 определен размер эффекта. Для нескольких связанных выборок проводилось  
189 вычисление коэффициента конкордации W Кендалла. При его значении,  
190 равном 0, делался вывод об отсутствии эффекта. При значениях W Кендалла в  
191 диапазоне от 0,1 до 0,3 констатировался малый размер эффекта, от 0,3 до 0,5 –  
192 средний размер эффекта, более 0,5 – большой размер эффекта.

193 Для несвязанных выборок размер эффекта оценивался путем  
194 вычисления дельты Клиффа. При значениях  $\delta$  в диапазоне от 0,1 до 0,3  
195 констатировался малый размер эффекта, от 0,3 до 0,5 – средний размер  
196 эффекта, более 0,5 – большой размер эффекта.

### 197 **3 Результаты исследования**

198 При поступлении в стационар у пациентов ГИ присутствовали  
199 локальные симптомы: боль в области поражения – 66,7%, отечность мягких  
200 тканей – 66,7%, локальная болезненность – 93,3%, гиперемия кожи над  
201 областью поражения – 60,0%, локальное повышение температуры – 73,3%,  
202 ограничение подвижности – 73,3% случаев, а также симптомы интоксикации:  
203 бледность кожных покровов – 60,0%, тошнота – 66,7%, рвота – 20,0%,  
204 головная боль – 80,0%, общая слабость 93,3%, снижение аппетита – 86,7%, у  
205 большинства детей (73,3%) отмечалась субфебрильная и фебрильная  
206 температура тела. Рентгенологически (рентгенография, компьютерная  
207 томография) подтверждено наличие очага поражения в кости и окружающих  
208 тканей. Субъективно по ВАШ интенсивность боли составила 4,0 (3,0; 4,5)  
209 баллов.

210 Этиологическая структура ОГО была представлена в большинстве  
211 случаев (73,4%) *S. aureus*, в 13,3 % был выявлен *S. epidermidis*, который  
212 являлся метициллин-резистентным (MRSE) и 13,3 % посев из очага  
213 деструкции роста не дал.

214 Всем пациентам ГИ проводилось хирургическое вмешательство с  
215 последующей консервативной терапией, направленной на устранение  
216 гнойного очага в костной ткани и симптомов интоксикации.  
217 Антибактериальная терапия осуществлялась цефалоспоридами III поколения,  
218 в том числе с ингибиторами бета-лактамаз, что ассоциировано с  
219 необходимостью преодоления резистентности к метициллин-резистентным  
220 штаммам стафилококка. Комплексное послеоперационное лечение также

221 включало иммуномодулирующую терапию официальным фармпрепаратом,  
222 активной действующей субстанцией которого является аргинил-альфа-  
223 аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин (ГП) 45 мкг/мл 1 мл внутримышечно  
224 ежедневно 3 дня, далее 3 раза через каждые 48 часов, далее 4 дня каждые 24  
225 часа. Курсовая доза 450 мкг – 10 инъекций.

226 При детекции субпопуляций НГ в ПК ГС регистрировалась в  
227 преобладающем количестве субпопуляция НГ CD66b<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>-</sup>  
228 (95,54 (90,00; 97,79)%) не презентующая антигены и субпопуляция НГ  
229 CD66b<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>, экспрессирующая HLA-DR-рецептор,  
230 характерный для антигенпрезентирующих клеток (АПК-НГ) в количестве –  
231 1,90 (1,50; 2,50)%. В преобладающей неантигенпрезентирующей  
232 субпопуляции НГ плотность экспрессии поверхностных мембранных  
233 рецепторов определялась в следующих значениях MFI: CD66b - 12,90 (10,40;  
234 16,30), CD16 – 107,00 (93,04; 121,00), CD33 - 11,90 (10,60; 13,80). Анализ  
235 плотности экспрессии поверхностных рецепторов по MFI в субпопуляции  
236 АПК-НГ не выявил статистически значимых отличий от показателей,  
237 наблюдаемых в доминирующей неантигенпрезентирующей субпопуляции НГ.  
238 Медиана MFI HLA-DR для АПК-НГ была зафиксирована на уровне 1,64 (с  
239 интерквартильным диапазоном 1,33–2,32) (табл. 1).

240 До начала терапии в ГИ было зафиксировано статистически достоверное  
241 отклонение в численности исследуемых субпопуляций. Отмечалось  
242 повышение количества АПК-НГ в 18,3 раза относительно ГС ( $p_1=0,000003$ ).  
243 Кроме того, на НГ субпопуляции АПК-НГ было выявлено статистически  
244 значимое снижение в 1,5 раза уровня экспрессии по MFI молекулы CD66b  
245 ( $p_1=0,0107$ ) и в 1,84 раза по MFI молекулы CD33 ( $p_1=0,0001$ ), отмечалась  
246 заметная тенденция к повышению уровня плотности экспрессии по MFI  
247 мембранной молекулы HLA-DR ( $p_1=0,739$ ). Показатели MFI для CD16  
248 существенных различий с показателями ГС не продемонстрировали ( $p_1=0,350$ ).  
249 На фоне этих данных было зафиксировано статистически значимое  
250 уменьшение в 1,5 раза доли НГ субпопуляции CD66b<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>-</sup>  
251 ( $p_1=0,000004$ ), а также снижение в 1,73 раза уровня MFI CD66b ( $p_1=0,0001$ ) и в  
252 1,2 раза MFI CD16 ( $p_1=0,0224$ ), уровень MFI CD33 не отличался от показателей  
253 ГС ( $p_1=0,6036$ ) (табл. 1, рис. 1).

254 Наблюдение за пациентами в процессе лечения, на 10 сутки от начала  
255 иммуномодулирующей терапии, выявило тенденции к снижению в 1,9 раза  
256 количества субпопуляции АПК-НГ ( $p_2=0,11017$ ) и повышение в 1,3 раза  
257 ( $p_2=0,07271$ ) субпопуляции НГ CD66b<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>-</sup> в сравнении с  
258 показателями до лечения (табл. 1, рис. 1).

259 Вместе с тем, на субпопуляции АПК- НГ по показателям медиан MFI  
260 отмечалось усиление плотности экспрессии поверхностных мембранных  
261 рецепторов CD66b ( $p_2=0,420$ ), CD33 ( $p_2=0,126$ ) и снижение MFI HLA-DR  
262 которое не достигло статистической значимости ( $p_2=0,2275$ ). Однако, в  
263 субпопуляции НГ CD66b<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>-</sup> выявлено статистически  
264 значимое снижение в 1,3 раза MFI CD66b ( $p_2=0,0169$ ) с незначительным

265 уменьшение MFI CD16 ( $p_2=0,74549$ ) рецепторов относительно значений до  
266 лечения (табл. 1).

267 После окончания комплексного лечения на 20-25 сутки было показано  
268 статистически значимое снижение в периферической крови содержания  
269 субпопуляции АПК-НГ (9,0 (6,9;11,7)) по сравнению с показателями как до  
270 лечения (34,7 (21,75; 40,6;  $p_3=0,000015$ ), так и во время лечения (17,9 (12,1;  
271 36,6;  $p_4=0,0028540$ ). Однако уровень регистрируемых АПК-НГ оставался  
272 повышенным и не достигал значений ГС - (1,9 (1,5; 2,5),  $p_5=0,000005$ ). Также,  
273 после иммуномодулирующей терапии показано статистически значимое  
274 снижение MFI HLA-DR ( $p_4=0,002916$ ), достигающее показателей группы  
275 сравнения ( $p_5=0,124$ ) (табл.1)

276 После завершения курса терапии, экспрессия маркеров CD66b, CD16 и  
277 CD33 на мембране НГ субпопуляции АПК-НГ приблизилась к нормальным  
278 значениям, однако эти изменения не достигли статистической значимости по  
279 сравнению с показателями, зафиксированными до и в процессе лечения  
280 (табл. 1). В то же время, было отмечено увеличение численности НГ  
281 субпопуляции  $CD66b^+CD16^+CD33^+HLA-DR^-$ , характеризующейся  
282 экспрессией CD66b, CD16 и CD33 при отсутствии HLA-DR ( $p_3=0,000371$ ). При  
283 этом, плотность экспрессии CD66b ( $p_5=0,0010$ ) и CD16 ( $p_5=0,212$ ), а также  
284 CD33 ( $p_5=0,184$ ) на НГ этой субпопуляции, вернулись к референсным  
285 показателям ГС (табл. 1).

286 Следует отметить, что при анализе индивидуальной динамики  
287 исследуемых параметров в 13% случаев ( $n=2$ ) на фоне проводимой  
288 иммунотерапии было выявлено увеличение количества АПК-НГ в сравнении  
289 с показателями до лечения. В этот период времени у данных пациентов  
290 отмечалось отсутствие клинико-лабораторных признаков улучшения течения  
291 заболевания, сохранялись болевой и интоксикационный синдромы, что  
292 потребовало смены антибактериальной терапии с последующим достижением  
293 позитивного клинического эффекта и параллельным снижением количества  
294 НГ субпопуляции АПК-НГ. Таким образом, можно заключить, что  
295 динамическое наблюдение за уровнем субпопуляции АПК-НГ может являться  
296 диагностически значимым маркером для оценки эффективности проводимого  
297 лечения и может служить диагностическим ориентиром для своевременной  
298 коррекции лечебных мероприятий.

299 При анализе размера эффекта изменения показателей  
300 функционирования НГ под действием ГП был установлен большой размер  
301 эффекта снижения содержания НГ субпопуляции  $CD16^+CD66b^+CD33^+HLA^+$ , а  
302 также средний размер эффекта снижения MFI HLA-DR на мембране НГ  
303 данной субпопуляции, что свидетельствует о высокой степени выраженности  
304 иммуномодулирующего воздействия ГП в отношении снижения количества  
305 НГ субпопуляции АПК-НГ (табл. 2).

306 Средним размером эффекта влияния ГП характеризовались: повышение  
307 содержания НГ субпопуляции  $CD16^+CD66b^+CD33^+HLA^-$ , повышение уровня  
308 MFI CD66b и снижение уровня MFI CD33 на НГ данной субпопуляции. Малый

309 размер эффекта отмечался в отношении изменения плотности экспрессии  
310 молекул CD66b, CD33 на НГ субпопуляции CD16<sup>+</sup>CD66b<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>, а  
311 также в отношении изменения экспрессии CD16 на НГ обеих субпопуляций.

312 В результате проведения комплексного послеоперационного лечения с  
313 включением иммуномодулирующей терапии ГП к 20-25 суткам  
314 госпитализации детей из ГИ отмечалось разрешение гнойно-воспалительного  
315 очага в костной ткани с регрессией основных клинических симптомов, и лишь  
316 в 20,00 % случаев сохранялось ограничение движения при нагрузке.

317 Сравнительный анализ клинической эффективности, используемой  
318 послеоперационной терапевтической тактики с включением ГП в ГИ  
319 проводился по отношению к ретроспективной группе (РГ) детей с ОГО (n=19,  
320 мальчиков – 11, девочек – 8) 12 (11; 14) лет, получавших только традиционное  
321 лечение в послеоперационном периоде. Исходя из полученных данных  
322 выявлено, что в ГИ на фоне комплексного послеоперационного лечения с  
323 включением иммуномодулирующей терапии ГП купирование отечности  
324 мягких тканей в области поражения произошло к 6,0 (5,0;6,5) суткам,  
325 уменьшение локальной болезненности, повышения температуры и гиперемии  
326 кожи в области воспаления к 4,0 (4,0; 5,0) суткам. Тогда как улучшение  
327 локального статуса в РГ было в 1,6 раза продолжительнее по сравнению с ГИ  
328 ( $p_1=0,0000072$ ,  $p_2=0,00064$ ) (рис. 2).

329 В ГИ симптомы интоксикации регрессировали уже к 3-6 суткам: общая  
330 слабость к 4,0 (4,0; 5,5) суткам, бледность кожных покровов к 3,0 (2,0; 4,0)  
331 суткам, головная боль к 3,0 (3,0; 4,0) суткам. В то время как у детей РГ  
332 отсутствие симптомов интоксикации наблюдались позже, по сравнению с ГИ:  
333 к 6,0 (5,0; 7,5) суткам госпитализации регрессировала общая слабость  
334 ( $p=0,0232$ ), к 4,0 (4,0; 5,0) суткам - бледность кожных покровов ( $p=0,012$ ), к 4,0  
335 (4,0; 6,0) суткам купировалась головная боль ( $p=0,0224$ ). Нормализация  
336 температуры тела у детей ГИ произошла к 5,0 (4,0;6,0) суткам госпитализации,  
337 а в РГ к 9,0 (9,0-10,0) суткам ( $p=0,0008$ ). Срок стояния дренажей в  
338 костномозговом пространстве в ГИ составил 5,0 (4,5; 6,5) суток, а в РГ 10,0  
339 (9,0; 10,0) ( $p=0,0000048$ ) суток. Улучшение функции пораженной конечности  
340 отмечалось в ГИ раньше – на 7,0 (6,5; 8,5) сутки после оперативного  
341 вмешательства, чем в РГ – на 13,0 (12,5; 14,5) сутки ( $p=0,0000056$ ).  
342 Субъективно пациенты ГИ перед выпиской интенсивность боли по ВАШ  
343 оценивали на 0,0 (0,0; 1,0) баллов.

344 При оценке размера эффекта ускорения регрессии клинических  
345 проявлений ОГО под влиянием ГП установлен большой размер эффекта в  
346 отношении сокращения продолжительности отечности мягких тканей в  
347 области поражения, локальных признаков воспаления, бледности кожных  
348 покровов, головной боли, общей слабости, повышенной температуры тела,  
349 ускорения удаления дренажей и улучшения функции пораженной конечности  
350 (табл. 3).

351 Позитивный клинический эффект послеоперационного лечения с  
352 включением ГП имеет преимущества по сравнению с достигнутым

353 клиническим эффектом использования традиционного лечения, не  
354 предусматривающего иммуномодулирующей терапии, что подтверждается  
355 проведенным анализом с использованием методов оценочной статистики ( $\delta$   
356 Клиффа), а также методов корреляционного анализа (коэффициент  
357 конкордации  $W$  Кендалла) (рис. 3). Выявленные размеры эффектов  
358 свидетельствуют о положительной корреляции между включением в  
359 комплексную послеоперационную терапию ГП и позитивной динамикой  
360 клиничко-иммунологических показателей исследуемых пациентов.

#### 361 **4 Обсуждение**

362 Обобщая полученные данные, можно заключить, что детекция  
363 количества НГ субпопуляции АПК-НГ может служить новым  
364 диагностическим маркером активности воспалительного процесса при ОГО, а  
365 также может быть использована для мониторинга клинической  
366 эффективности лечебных мероприятий, включающих, в т.ч.  
367 иммуномодулирующую терапию.

368 Так показано, что в период разгара гнойно-воспалительного процесса  
369 при ОГО выявляется значительное повышение, - в 18 раз, количества НГ  
370 субпопуляции АПК-НГ относительно показателей условно-здоровых детей.  
371 Очевидно, что НГ при бактериальной инфекции находятся в богатой  
372 провоспалительными цитокинами (IFN- $\gamma$ , IL-8, IL-17A) среде, что индуцирует  
373 экспрессию *de novo* молекул HLA-DR на мембране НГ. Кроме того, известно,  
374 что распознавание патоген-ассоциированных молекулярных паттернов  
375 (PAMPs) бактерий через Toll-подобные рецепторы (TLR) при ОГО также  
376 ассоциировано с экспрессией HLA-DR и костимулирующих молекул на  
377 мембране НГ, что формирует АПК-подобный фенотип НГ и определяет их  
378 роль в регуляции активности адаптивного иммунитета [10, 28].

379 Продемонстрировано, что в группе исследования на фоне комплексного  
380 послеоперационного лечения, включающего в т.ч. иммуномодулирующую  
381 терапию ГП, отмечалась более ранняя регрессия интоксикационного, болевого  
382 синдромов и локальных признаков воспаления относительно ретроспективной  
383 группы, что сопровождалось параллельным снижением содержания  
384 субпопуляции АПК-НГ в 2 раза относительно показателей, регистрируемых  
385 до начала лечения.

386 После завершения курса комплексного послеоперационного лечения с  
387 включением иммуномодулирующей терапии ГП регистрировался  
388 статистически большой размер эффекта более раннего разрешения  
389 клинических проявлений ОГО, а также снижение содержания субпопуляции  
390 АПК-НГ, которое было статистически значимо ниже, чем аналогичный  
391 показатель до лечения. Однако, несмотря на эти наблюдаемые позитивные  
392 изменения, следует отметить, что у некоторых пациентов содержание НГ  
393 субпопуляции АПК-НГ после завершения лечения не достигло значений  
394 условно-здоровых детей, что косвенно свидетельствует о неполном  
395 разрешении гнойно-воспалительного процесса на фоне сохраняющихся  
396 нарушений эффекторных механизмов антибактериального иммунитета. Эти

397 пациенты нуждаются, по-видимому, в пролонгации или проведения  
398 повторного курса иммуномодулирующей терапии ГП в амбулаторных  
399 условиях. Кроме того, такие пациенты нуждаются в диспансерном  
400 наблюдении врача аллерголога-иммунолога с последующей динамической  
401 клинико-иммунологической оценкой функционирования иммунной системы.  
402 Следует обратить внимание на то, что неполное восстановление  
403 функционирования противомикробной иммунной защиты, в первую очередь  
404 НГ, может приводить к хронизации инфекционно-воспалительного процесса с  
405 риском нарушения процессов репарации костной ткани и страданием функций  
406 пораженных конечностей, а также к возникновению рекуррентных  
407 инфекционно-воспалительных заболеваний.

## 408 **5 Заключение**

409 Настоящее исследование позволило продемонстрировать доказанную  
410 статистически значимую позитивную клиническую эффективность  
411 иммуномодулирующей терапии с применением официального  
412 фармпрепарата, действующей иммуностропной субстанцией которого является  
413 синтетический тимический ГП, включенной в комплексное  
414 послеоперационное лечение детей с ОГО.

415 Увеличенное в 18 раз количество НГ детектированной при ОГО  
416 субпопуляции АПК-НГ в начале послеоперационного периода имело  
417 статистически значимую тенденцию к снижению уже на 10 сутки от начала  
418 проведения комплексной послеоперационной терапии, включающей в т.ч. и  
419 иммуномодулирующую терапию ГП. Перед выпиской из стационара на 20-25  
420 сутки наблюдалось дальнейшее статистически значимое снижение количества  
421 субпопуляции АПК-НГ.

422 При проведении сопоставительного анализа установлено, что уровень  
423 содержания НГ субпопуляции АПК-НГ на разных этапах проведенного  
424 исследования был ассоциирован как с положительной динамикой  
425 клинической эффективности лечебных мероприятий, так и совпадал в ряде  
426 случаев с запаздыванием позитивных клинических изменений, что  
427 потребовало смены антибактериальной терапии, и на этом фоне  
428 сопровождалось дальнейшим улучшением состояния пациентов.

429 Пациенты с сохраняющимся повышенным содержанием НГ  
430 субпопуляции АПК-НГ нуждаются в диспансерном наблюдении не только  
431 детского хирурга, но и врача аллерголога-иммунолога, который должен  
432 осуществлять последующее динамическое клиническое наблюдение с  
433 выявлением критериев иммунокомпрометированности, а также осуществлять  
434 иммунологический мониторинг, направленный на оценку функционирования  
435 иммунной системы. Эти мероприятия должны позволить избежать хронизации  
436 инфекционно-воспалительного процесса, нарушений процессов репарации  
437 костной ткани и функций пораженных конечностей, а также  
438 профилактировать возникновение иммунокомпрометированности у  
439 пациентов и предотвратить угрозу развития различных рекуррентных  
440 инфекционно-воспалительных заболеваний.

441 Таким образом, субпопуляция АПК-НГ может быть использована в  
442 качестве диагностического маркера при мониторинговании динамики клинико-  
443 иммунологической эффективности комплексного послеоперационного  
444 лечения детей с ОГО, включающего в т.ч. и иммуномодулирующую терапию.  
445 При этом динамическое наблюдение за уровнем НГ субпопуляции АПК-НГ  
446 может являться не только значимым лабораторным маркером эффективности  
447 проводимого лечения, но и служить диагностическим ориентиром,  
448 позволяющим своевременно распознавать необходимость проведения  
449 коррекции лечебных мероприятий.

450 **Финансирование:** Исследование выполнено в рамках государственного  
451 задания «Инновационный метод диагностики дефектов молекулярного  
452 сигналинга клеток врожденного иммунитета у пациентов с гнойно-  
453 воспалительными заболеваниями различной степени тяжести» номер  
454 государственного учета НИОКР 125072208862-7 от 22.07.2025 г.

455 **Funding:** The study was carried out within the framework of the state  
456 assignment «An innovative method for diagnosing defects in the molecular signaling  
457 of innate immune cells in patients with purulent-inflammatory diseases of varying  
458 severity » - State R&D registration number 125072208862-7 dated 22.07.2025.

459 **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта  
460 интересов.

461 **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**ТАБЛИЦЫ**

**Таблица 1.** Показатели количества и фенотипа АПК-НГ у детей (10-15 лет) с гематогенным остеомиелитом на фоне лечения гексапептидом

**Table 1.** Indicators of the number and phenotype of APCs-NG in children (10-15 years old) with hematogenous osteomyelitis during treatment with hexapeptide

Показатель / Indicator	ГИ до лечения / SG before treatment n=15	ГИ во время лечения / SG during treatment n=15	ГИ после лечения / SG after treatment n=15	Группа сравнения / Comparison group n=13	p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub> , p <sub>3</sub> , p <sub>4</sub> , p <sub>5</sub>
<b>CD16<sup>+</sup>CD66b<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup></b>					
НГ / NG, %	34,7 (21,75; 40,60)	17,9 (12,10; 36,60)	9,0 (6,90; 21,70)*	1,9 (1,50; 2,50)	p <sub>1</sub> =0,000003 p <sub>2</sub> =0,110172 p <sub>3</sub> =0,000015 p <sub>4</sub> =0,028540 p <sub>5</sub> =0,000005
MFI CD66b	9,27 (7,22; 10,40)	9,96 (7,66; 11,45)	9,3 (8,25; 10,70)	14,2 (10,20; 17,20)	p <sub>1</sub> =0,0107 p <sub>2</sub> =0,420 p <sub>3</sub> =0,420 p <sub>4</sub> =0,420 p <sub>5</sub> =0,0189
MFI CD33	7,06 (5,88; 8,12)	7,41 (5,82; 8,27)	8,5 (7,05; 10,6)	13 (9,85; 15,80)	p <sub>1</sub> =0,0001 p <sub>2</sub> =0,126 p <sub>3</sub> =0,126 p <sub>4</sub> =0,126 p <sub>5</sub> =0,007
MFI CD16	104,0 (78,74; 112,0)	102,08 5,09; 1,68)	116 7,3; 136,3)	104,0 (98,2; 127,0)	p <sub>1</sub> =0,350 p <sub>2</sub> =0,449 p <sub>3</sub> =0,449 p <sub>4</sub> =0,449 p <sub>5</sub> =0,966
MFI HLA-DR	1,74 (1,49; 1,89)	1,58 (1,43; 1,65)	1,44 (1,32; 1,56)*	1,64 (1,33; 2,32)	p <sub>1</sub> =0,739 p <sub>2</sub> =0,22755 p <sub>3</sub> =0,002916 p <sub>4</sub> =0,2275 p <sub>5</sub> =0,124
<b>CD16<sup>+</sup>CD66b<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>-</sup></b>					
НГ / NG, %	65,3 (59,35; 74,7)	82,1 (62,8; 87,8)	92,1 (83,4; 95,9)*	95,5 (90,0; 97,79)	p <sub>1</sub> =0,000004 p <sub>2</sub> =0,072717 p <sub>3</sub> =0,000371 p <sub>4</sub> =0,227550 p <sub>5</sub> =0,056

MFI CD66b	7,45 (7,05; 7,56)	5,84 (5,16; 6,34)*	8,4 (8,30; 10,5)	12,9 (10,40; 16,30)	p <sub>1</sub> =0,0001 p <sub>2</sub> =0,016979 p <sub>3</sub> =1,000000 p <sub>4</sub> =0,016979 p <sub>5</sub> =0,0010
MFI CD33	11,59 (8,16; 13,6)	11,82 (7,13; 14,51)	10,20 (6,0; 11,7)	11,90 (10,60; 13,80)	p <sub>1</sub> =0,6036 p <sub>2</sub> =1,000000 p <sub>3</sub> =0,002916 p <sub>4</sub> =0,002916 p <sub>5</sub> =0,184
MFI CD16	93,8 (56,17;101,47)	88,81 (73,40; 97,29)	99,7 (87,95;106,0)*	107,00 (93,04;121,0)	p <sub>1</sub> =0,0224 p <sub>2</sub> =0,745491 p <sub>3</sub> =0,028540 p <sub>4</sub> =0,161159 p <sub>5</sub> =0,212

**Примечания:** Статистически значимыми различия считали при  $p < 0,05$ .  $p_1$  – статистическая значимость различий между ГИ до лечения и ГС;  $p_2$  – статистическая значимость различий между ГИ до лечения и ГИ во время лечения;  $p_3$  – статистическая значимость различий между ГИ до лечения и ГИ после лечения;  $p_4$  – статистическая значимость различий между ГИ во время лечения и ГИ после лечения;  $p_5$  – статистическая значимость различий между ГИ после лечения и ГС.

**Notes:** Statistically significant differences were considered at  $p < 0,05$ .  $p_1$  – statistical significance of differences between SG before treatment and CG;  $p_2$  – statistical significance of differences between SG before treatment and SG during treatment;  $p_3$  – statistical significance of differences between SG before treatment and SG after treatment;  $p_4$  – statistical significance of differences between SG during treatment and SG after treatment;  $p_5$  – statistical significance of differences between SG after treatment and CG.

**Таблица 2.** Размер эффекта изменения показателей функционирования нейтрофильных гранулоцитов под действием ГП (коэффициент конкордации W Кендалла)

**Table 2.** Effect size of changes in the functioning of neutrophilic granulocytes under the influence of HP (Kendall's W concordance coefficient)

Показатель / Indicator	Размер эффекта (W) / Effect size (W)	Интерпретация / Interpretation
<b>CD16<sup>+</sup>CD66b<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA<sup>+</sup></b>		
НГ / NG, %	0,698	Большой / Large
MFI CD66b	0,058	Малый / Small
MFI CD33	0,138	Малый / Small
MFI CD16	0,053	Малый / Small
MFI HLA-DR	0,360	Средний / Medium
<b>CD16<sup>+</sup>CD66b<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA<sup>-</sup></b>		
НГ / NG,%	0,493	Средний / Medium
MFI CD66b	0,333	Средний / Medium
MFI CD33	0,480	Средний / Medium
MFI CD16	0,231	Малый / Small

**Примечания:** При значениях W Кендалла считали: W= 0 – отсутствие эффекта; W от 0,1 до 0,3 – малый размер эффекта, от 0,3 до 0,5 – средний размер эффекта, более 0,5 – большой размер эффекта.

**Notes:** For Kendall's W values, W = 0 indicates no effect; W between 0,1 and 0,3 indicates a small effect; W between 0,3 and 0,5 indicates a medium effect; and W greater than 0,5 indicates a large effect.

**Таблица 3.** Размер эффекта ( $\delta$ ) динамики клинических проявлений в группе исследования по сравнению с ретроспективной группой сравнения на фоне терапии гексапептидом

**Table 3.** Effect size ( $\delta$ ) of the dynamics of clinical manifestations in the study group compared to the retrospective comparison group during hexapeptide therapy

Клинические проявления / Clinical manifestations	Размер эффекта ( $\delta$ ) / Effect size ( $\delta$ )	Интерпретация / Interpretation
Отечность мягких тканей в области поражения / Swelling of soft tissues in the affected area	0,985	Большой / Large
Локальные признаки воспаления / Local signs of inflammation	0,782	Большой / Large
Бледность кожных покровов / Pallor of the skin	0,628	Большой / Large
Головная боль / Headache	0,585	Большой / Large
Общая слабость / General weakness	0,596	Большой / Large
Повышенная температура тела / Increase in body temperature	0,851	Большой / Large
Сроки удаления дренажей / Timing of drainage removal	1,000	Большой / Large
Улучшение функции пораженной конечности / Improvement of the function of the affected limb	1,000	Большой / Large

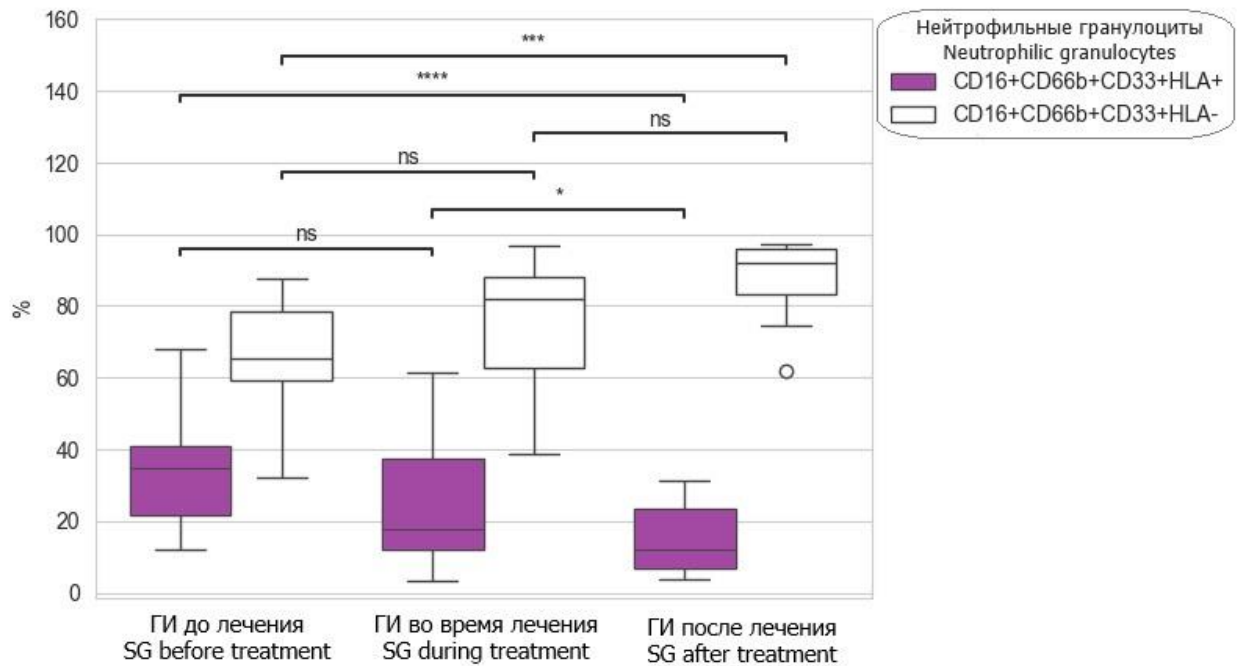
**Примечания:** размер эффекта оценивался по значению дельты Клиффа ( $\delta$ ). При значениях  $\delta$  от 0,1 до 0,3 - малый размер эффекта, от 0,3 до 0,5 – средний размер эффекта, более 0,5 – большой размер эффекта.

**Notes:** The effect size was estimated by the value of the Cliff's delta ( $\delta$ ). When  $\delta$  values are between 0,1 and 0,3, the effect size is small; between 0,3 and 0,5, the effect size is medium; and greater than 0,5, the effect size is large.

РИСУНКИ

**Рисунок 1.** Динамика изменений количества субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов: CD66b<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>-</sup> и АПК-НГ – CD66b<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> у детей с острым гематогенным остеомиелитом на фоне иммунотерапии гексапептидом.

**Figure 1.** Dynamics of changes in the number of neutrophil granulocyte subsets: CD66b<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>-</sup> and APC-NG – CD66b<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> in children with acute hematogenous osteomyelitis during hexapeptide immunotherapy.

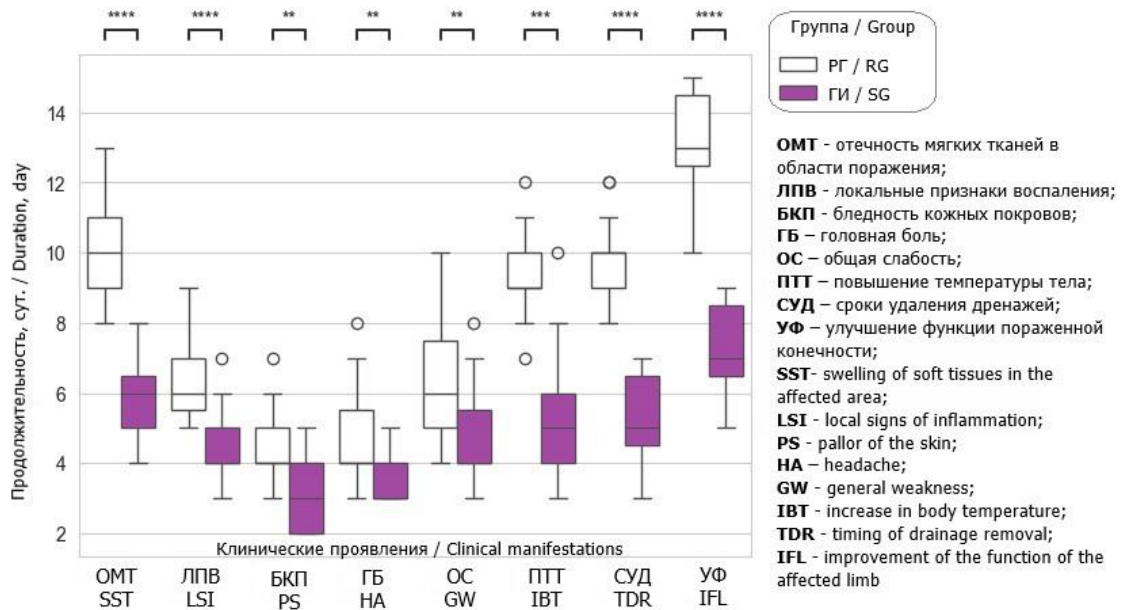


**Примечание:** ns – статистически незначимое различие ( $p > 0,05$ ), \* – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ,  $p > 0,01$ ), \*\* – статистически значимые различия ( $p < 0,01$ ,  $p > 0,001$ ), \*\*\* – статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ,  $p > 0,0001$ ), \*\*\*\* – статистически значимые различия ( $p < 0,0001$ ).

**Note:** ns – non-significant difference ( $p > 0,05$ ), \* – statistically significant differences ( $p < 0,05$ ,  $p > 0,01$ ), \*\* – statistically significant differences ( $p < 0,01$ ,  $p > 0,001$ ), \*\*\* – statistically significant differences ( $p < 0,001$ ,  $p > 0,0001$ ), \*\*\*\* – statistically significant differences ( $p < 0,0001$ ).

**Рисунок 2.** Сравнительный анализ клинической эффективности включения иммуномодулирующей терапии с использованием гексапептида в комплексное послеоперационное лечение детей с острым гематогенным остеомиелитом.

**Figure 2.** Comparative analysis of the clinical effectiveness of including immunomodulatory therapy using hexapeptide in the complex postoperative treatment of children with acute hematogenous osteomyelitis.



**Примечание 1:** GI- группа исследования; РГ- ретроспективная группа сравнения детей, находящихся на традиционной терапии.

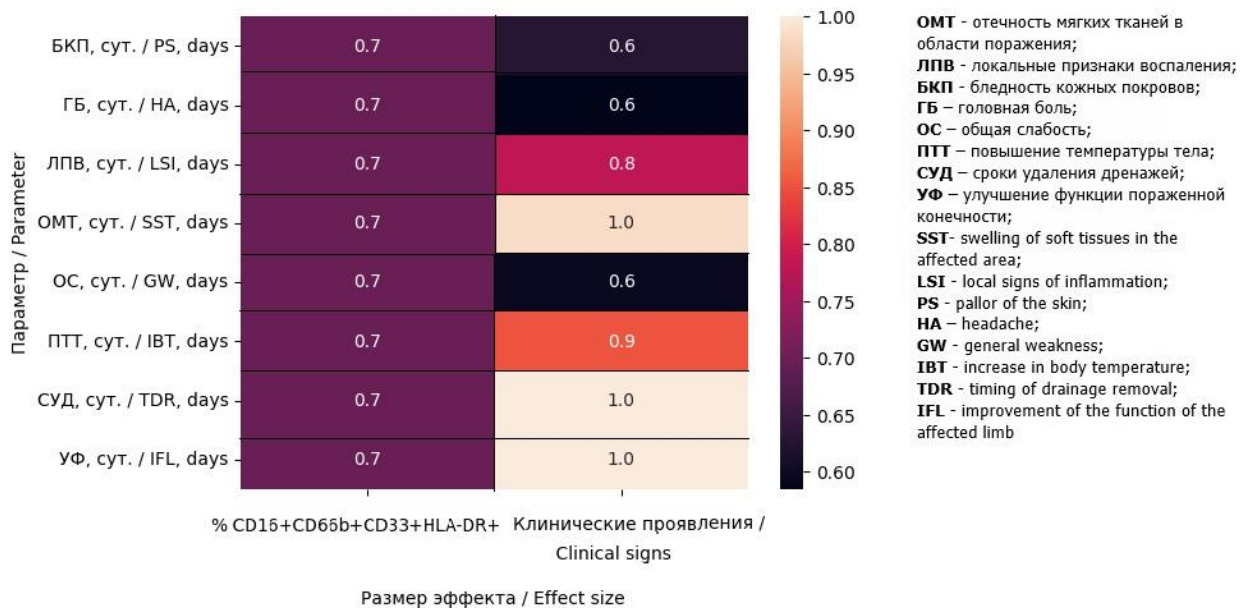
**Примечание 2:** \* - статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ,  $p > 0,01$ ), \*\* - статистически значимые различия ( $p < 0,01$ ,  $p > 0,001$ ), \*\*\* - статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ,  $p > 0,0001$ ), \*\*\*\* - статистически значимые различия ( $p < 0,0001$ ).

**Note 1:** SG is the study group; RG is the retrospective comparison group of children undergoing traditional therapy.

**Note 2:** \* - statistically significant differences ( $p < 0,05$ ,  $p > 0,01$ ), \*\* - statistically significant differences ( $p < 0,01$ ,  $p > 0,001$ ), \*\*\* - statistically significant differences ( $p < 0,001$ ,  $p > 0,0001$ ), \*\*\*\* - statistically significant differences ( $p < 0,0001$ ).

**Рисунок 3.** Размер эффекта изменения соотношения исследуемых субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов в группе исследования в результате лечения, а также сокращения длительности клинических проявлений в группе исследования по сравнению с ретроспективной группой сравнения

**Figure 3.** Effect size of the change in the ratio of the studied neutrophil granulocyte subpopulations in the study group as a result of treatment, as well as the reduction in the duration of clinical manifestations in the study group compared with the retrospective comparison group



## ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ\_МЕТАДААННЫЕ

### Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

**Нестерова Ирина Вадимовна**<sup>1,2</sup>, доктор медицинских наук, профессор,<sup>1</sup> главный научный сотрудник отдела клинико-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии Центральной научно-исследовательской лаборатории,

<sup>2</sup> профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института

Адрес: 117513, г. Москва, Ленинский проспект, 123- 1

Телефон: 8-916-187-73-41,

E-mail: [inesterova1@yandex.ru](mailto:inesterova1@yandex.ru)

**Nesterova Irina Vadimovna**<sup>a, b</sup>, Doctor of Medical Sciences (MD), Professor,<sup>a</sup> Chief Researcher, Department of Clinical and Experimental Immunology and Molecular Biology, Central Scientific Research Laboratory,

<sup>b</sup> Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Adaptology Faculty of Continuing Medical Education of the Medical Institute;

address: 117513, Moscow, Leninsky prospect, 123- 1

Phone: 8-916-187-73-41,

E-mail: [inesterova1@yandex.ru](mailto:inesterova1@yandex.ru)

### Блок 2. Информация об авторах

**Чудилова Г.А.**<sup>1</sup>, доктор биологических наук, доцент, заведующая отделом клинико-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии Центральной научно-исследовательской лаборатории, профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики;

**Chudilova G.A.**<sup>a</sup>, Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Clinical and Experimental Immunology and Molecular Biology of the Central Research Laboratory, Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics;

**Барова Н.К.**<sup>1,3</sup>, кандидат медицинских наук, доцент,

<sup>1</sup>заведующая кафедрой хирургических болезней детского возраста,

<sup>3</sup> заведующая хирургическим отделением № 1;

**Barova N.K.**<sup>a,c</sup>, PhD (Medical Sciences), Associate Professor,

<sup>a</sup>Head of the Department of Surgical Diseases of Childhood,

<sup>b</sup>Head, Surgical Department No. 1;

**Сафонцева А.Д.**<sup>1</sup>, аспирант кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики, младший научный сотрудник отдела клинико-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии Центральной научно-исследовательской лаборатории;

**Safontseva A.D.<sup>a</sup>**, Postgraduate Student, Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics, Junior Researcher of the Department of Clinical and Experimental Immunology and Molecular Biology of the Central Scientific Research Laboratory;

**Поезжаев Е.А.<sup>1</sup>**, аспирант кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики, младший научный сотрудник отдела клинико-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии Центральной научно-исследовательской лаборатории;

**Poezzhaev E.A.<sup>a</sup>**, Postgraduate Student, Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics, Junior Researcher of the Department of Clinical and Experimental Immunology and Molecular Biology of the Central Scientific Research Laboratory;

**Ковалева С.В.<sup>1</sup>**, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики, старший научный сотрудник отдела клинико-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии Центральной научно-исследовательской лаборатории;

**Kovaleva S.V.<sup>a</sup>**, Doctor of Medical Sciences (MD), Associate Professor, Senior Researcher of the Department of Clinical and Experimental Immunology and Molecular Biology of the Central Scientific Research Laboratory, Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics;

**Чапурина В.Н.<sup>1</sup>**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики, старший научный сотрудник отдела клинико-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии Центральной научно-исследовательской лаборатории;

**Chapurina V.N.<sup>a</sup>**, PhD (Medical Sciences), Associate Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics, Senior Researcher of the Department of Clinical and Experimental Immunology and Molecular Biology of the Central Scientific Research Laboratory;

**Чичерев Е.А.<sup>3</sup>**, врач детский онколог онкологического отделения;

**Chicherev E.A.<sup>3</sup>**, Pediatric oncologist at the Oncology department;

**Тетерин Ю.В.<sup>1</sup>**, ассистент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики;

**Teterin Yu.V.<sup>a</sup>**, Assistant of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics;

**Ломтатидзе Л.В.<sup>1</sup>**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела клинико-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии Центральной научно-исследовательской лаборатории, доцент

кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики;

**Lomtadze L.V.<sup>a</sup>**, PhD in Biology, senior researcher of the department of clinical and experimental immunology and molecular biology of the Central Scientific Research Laboratory, Associate Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics;

**Лягуша Д.Э.<sup>3</sup>**, врач-педиатр хирургического отделения № 1.

**Lyagusha D.E.<sup>c</sup>**, pediatrician of the surgical department No. 1

### **Блок 3. Метаданные статьи**

АНТИГЕНПРЕЗЕНТИРУЮЩАЯ СУБПОПУЛЯЦИЯ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ, КАК ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЕР ДИНАМИКИ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ СИНТЕТИЧЕСКИМ ТИМИЧЕСКИМ ГЕКСАПЕПТИДОМ, У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ГЕМАТОГЕННЫМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ

ANTIGENPRESENTING SUBSETS OF NEUTROPHILIC GRANULOCYTES AS A DIAGNOSTIC MARKER OF THE DYNAMICS OF CLINICAL EFFECTIVENESS OF IMMUNOMODULATORY THERAPY WITH SYNTHETIC THYMIC HEXAPEPTIDE IN CHILDREN WITH ACUTE HEMATOGENOUS OSTEOMYELITIS

### **Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:**

МАРКЕР ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОТЕРАПИИ  
MARKER OF IMMUNOTHERAPY EFFECTIVENESS

**Ключевые слова:** нейтрофильные гранулоциты, антигенпрезентирующая субпопуляция, острый гематогенный остеомиелит, гексапептид, иммуномодулирующая терапия, дети.

**Keywords:** neutrophilic granulocytes, antigen presenting subset, acute hematogenous osteomyelitis, hexapeptide, immunomodulatory therapy, children.

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 11,

Количество таблиц – 3,

Количество рисунков – 3.

18.03.2026

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядков ый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее DOI.
1.	Воробьева Н.В. Нейтрофилы – атипичные антигенпрезентирующие клетки. <i>Вестник Московского университета. Серия 16. Биология.</i> – 2023. – Т. 78 (2). – С. 55-63.	Vorobjeva N.V. Neutrophils are atypical antigen-presenting cells. <i>Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 16. Biologiya,</i> 2023, Vol. 78 (2), pp. 55-63.	10.55959/MSU0137-0952-16- 78-2-8
2.	Долгушин И.И., Мезенцева Е.А., Савочкина А.Ю., Кузнецова Е.К. Нейтрофил как "многофункциональное устройство" иммунной системы. <i>Инфекция и иммунитет.</i> – 2019. – Т. 9 (1). – С. 9-38.	Dolgushin I.I., Mezentseva E.A., Savochkina A.Yu., Kuznetsova E.K. Neutrophil as a multifunctional relay in immune system // <i>Infektsiya i immunitet,</i> 2019, Vol. 9, no. 1, pp. 9–38.	10.15789/2220-7619-2019-1- 9-38
3.	Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Ковалева С.В., Евглевский А.А., Нгуен Т.З.Л. Новый взгляд на нейтрофильные гранулоциты: переосмысление старых догм. Часть 2 // <i>Инфекция и иммунитет.</i> – 2018. – Т. 8, № 1. – С. 7–18	Nesterova I.V., Kolesnikova N.V., Chudilova G.A., Lomtadidze L.V., Kovaleva S.V., Evglevsky A.A., Nguyen T.D.L. The new look at neutrophilic granulocytes: rethinking old dogmas. Part 2. <i>Russian Journal of Infection and Immunity,</i> 2018, Vol. 8, no. 1, pp. 7–18.	10.15789/2220-7619-2018-1- 7-18
4.	Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Тетерин Ю.В., Чапурина В.Н.,	Nesterova I.V., Chudilova G.A., Teterin Yu.V., Chapurina V.N., Safontseva	10.24110/0031-403X-2025- 104-2-49-58

	Сафонцева А.Д., Ковалева С.В., Ломтатидзе Л.В., Лягуша Д.Э., Барова Н.К., Поезжаев Е.А. Варианты лабораторных иммунофенотипов приобретенного иммунодефицита с доминированием дисфункций нейтрофильных гранулоцитов у детей с острой деструктивной пневмонией, осложненной сепсисом. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2025. – Т. 104, № 2. – С. 49-58.	A.D., Kovaleva S.V., Lomtadidze L.V., Lyagusha D.E., Barova N.K., Poyezjayev E.A. Variants of laboratory immunophenotypes of acquired immunodeficiency with predominance of neutrophil granulocyte dysfunctions in children with acute destructive pneumonia complicated by sepsis. <i>Pediatrics. Zhurnal im G.N. Speranskogo</i> , 2025, Vol. 104, no. 2, pp. 49-58.	
5.	Потапнев М.П., Гущина Л.М., Мороз Л.А. Фенотипическая и функциональная гетерогенность субпопуляций нейтрофилов в норме и при патологии. Иммунология. – 2019. – Т. 40 (5). – С. 84-96.	Potapnev M.P., Hushchyna L.M., Moroz L. Human neutrophils subpopulations and functions heterogeneity in norm and pathology. <i>Immunologiya</i> , 2019, Vol. 40 (5), pp. 84-96.	10.24411/0206-4952-2019-15010.
6.	Чудилова Г.А., Чичерев Е.А., Тетерин Ю.В., Чапурина В.Н., Тараканов В.А., Барова Н.К., Нестерова И.В. Клинико-иммунологическая эффективность иммуномодулирующего гексапептида аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозиларгинина в комплексном послеоперационном лечении детей с острым остеомиелитом. Российский	Chudilova G.A., Chicherev E.A., Teterin Yu.V., Chapurina V.N., Tarakanov V.A., Barova N.K., Nesterova I.V. Clinical and immunological efficacy of the immunomodulating hexapeptide arginyl-alpha-aspartyl-lysyl-valyl-tyrosylarginine in the complex postoperative treatment of children with acute osteomyelitis. <i>Russian Journal of</i>	10.46235/1028-7221-13763-CAI

	иммунологический журнал. – 2023. – Т. 26, № 4. – С. 679-688	<i>Immunology</i> , 2023, Vol. 26, no. 4, pp. 679-688	
7.		Beyrau M., Bodkin J. V., Nourshargh S. Neutrophil heterogeneity in health and disease: a revitalized avenue in inflammation and immunity. <i>Open Biol</i> , 2012, Vol. 2, pp.120134.	10.1098/rsob.120134
8.		Chatfield S.M., Thieblemont N., Witko-Sarsat V. Expanding neutrophil horizons: new concepts in inflammation. <i>J. Innate Immun</i> , 2018, Vol. 10, pp. 422-431.	10.1159/000493101
9.		Ericson J.A., Duffau P., Yasuda K., Ortiz-Lopez A., Rothamel K., Rifkin I. R., Monach P.A., Imm Gen Consortium. Gene expression during the generation and activation of mouse neutrophils: implication of novel functional and regulatory pathways. <i>PLoS ONE</i> , 2014, Vol. 9 (10), pp. e108553.	10.1371/journal.pone.0108553
10.		Forrer P., Palianina D., Stühler C., Kreuzaler M., Roux J., Li J., Schmutz C., Burckhardt D., Franzeck F., Finke D., Schmidt A., Bumann D., Khanna N. Unveiling signaling pathways inducing	10.3389/fimmu.2024.1444558

		MHC class II expression in neutrophils. <i>Front Immunol</i> , 2024, Vol. 15, 1444558.	
11.		Greenlee-Wacker M. C. Clearance of apoptotic neutrophils and resolution of inflammation. <i>Immunol. Rev</i> , 2016, Vol. 273, pp.357–370.	10.1111/imr.12453
12.		Iking-Konert C., Ostendorf B., Sander O., Jost M., Wagner C., Joosten L., Schneider M., Hänsch G. M. Transdifferentiation of polymorphonuclear neutrophils to dendritic-like cells at the site of inflammation in rheumatoid arthritis: evidence for activation by T cells. <i>Ann Rheum Dis</i> , 2005, Vol. 64, pp. 1436–42.	10.1136/ard.2004.034132
13.		Iking-Konert C., Vogt S., Radsak M., Wagner C., Hansch G. M., Andrassy K. Polymorphonuclear neutrophils in Wegener’s granulomatosis acquire characteristics of antigen presenting cells. <i>Kidney Int</i> , 2001, Vol. 60, pp. 2247–2262.	10.1046/j.1523-1755.2001.00068
14.		Li Y., Wang W., Yang F., Xu Y., Feng C., Zhao Y. The regulatory roles of neutrophils in adaptive immunity. <i>Cell Commun Signal</i> , 2019, Vol. 17 (1), pp. 147.	10.1186/s12964-019-0471-y

15.		Lin A., Loré K. Granulocytes: new members of the antigen-presenting cell family. <i>Front Immunol</i> , 2017, Vol. 8, pp. 1781	10.3389/fimmu.2017.01781
16.		Mayadas T.N., Cullere X., Lowell C.A. The multifaceted functions of neutrophils. <i>Annu Rev Pathol</i> , 2014, Vol. 9, pp. 181–218.	10.1146/annurev-pathol-020712-164023
17.		Mishalian I., Granot Z., Fridlender Z. G. The diversity of circulating neutrophils in cancer. <i>Immunobiology</i> , 2017, Vol. 222, 82–88.	10.1016/j.imbio.2016.02.001
18.		Moffat A., Gwyer Findlay E. Evidence for antigen presentation by human neutrophils. <i>Blood</i> . 2024, Vol. 143 (24), pp. 2455-2463.	10.1182/blood.2023023444
19.		Murao A., Aziz M., Wang P. Neutrophil heterogeneity in sepsis: the role of damage-associated molecular patterns. <i>Shock</i> . 2023, Vol. 59(2), pp. 239-246.	10.1097/SHK.0000000000002019
20.		Nauseef W. M., Borregaard N. Neutrophils at work. <i>Nat. Immunol</i> , 2014, Vol. 15, pp. 602–611.	10.1038/ni.2921
21.		Nesterova I.V., Chudilova G.A., Teterin Yu.V., Chicherev E.A., Chapurina V.N., Mitropanova M.N. Antigen presenting	10.15789/1563-0625-APS-2776

		subset of CD66b <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD33 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> neutrophilic granulocytes in acute osteomyelitis in children: Immunomodulating effects of immunotropic hexapeptide in an <i>in vitro</i> experimental system. <i>Medical Immunology</i> , 2023, Vol. 25 (4), pp. 899-906.	
22.		Netea M. G., Joosten L. A., Latz E., Mills K. H., Natoli G., Stunnenberg H. G., O'Neill L. A., Xavier R.J. Trained immunity: a program of innate immune memory in health and disease. <i>Science</i> , 2016, Vol. 352, pp. aaf1098.	10.1126/science.aaf1098
23.		Rosales C. Neutrophil: A Cell with Many Roles in Inflammation or Several Cell Types?. <i>Front. Physiol</i> , 2018, Vol. 9, pp.113.	10.3389/fphys.2018.00113
24.		Scapini P., Cassatella M. A. Social networking of human neutrophils within the immune system. <i>Blood</i> , 2014, Vol. 124, pp. 710–719.	10.1182/blood-2014-03-453217
25.		Takashima A., Yao Y. Neutrophil plasticity: acquisition of phenotype and functionality of antigen-presenting cell. <i>J Leukoc Biol</i> , 2015, Vol. 98, pp. 489–96.	10.1189/jlb.1MR1014-502R

26.		Tecchio C., Cassatella M. A. Neutrophil-derived chemokines on the road to immunity. <i>Semin. Immunol.</i> 2016, Vol. 28, pp. 119–128.	10.1016/j.smim.2016.04.003
27.		Tsai C.Y., Hsieh S.C., Liu C.W., Lu C.S., Wu C.H., Liao H.T., Chen M.H., Li K.J., Shen C.Y., Kuo Y.M., Yu C.L. Cross-Talk among Polymorphonuclear Neutrophils, Immune, and Non-Immune Cells via Released Cytokines, Granule Proteins, Microvesicles, and Neutrophil Extracellular Trap Formation: A Novel Concept of Biology and Pathobiology for Neutrophils. <i>Int J Mol Sci</i> , 2021, Vol. 22 (6), pp. 3119.	10.3390/ijms22063119
28.		Vono M., Lin A., Norrby-Teglund A., Koup R.A., Liang F., Loré K. Neutrophils acquire the capacity for antigen presentation to memory CD4+ T cells in vitro and ex vivo. <i>Blood</i> , 2017, Vol. 129 (14), 1991–2001.	10.1182/blood-2016-10-744441
29.		Zhao T., Jiang Q., Li W., Wang Y., Zou Y., Chai X., Yuan Z., Ma L., Yu R., Deng T., Yu C., Wang T. Antigen-presenting cell-like neutrophils foster T cell response in hyperlipidemic patients	10.3389/fimmu.2022.851713

		and atherosclerotic mice. <i>Front Immunol</i> , 2022, Vol. 13, pp. 851713.	
--	--	---	--