

4) результаты исследования сопоставимы с результатами гистологического исследования с использованием крупных гистологических срезов (после фиксации в формалине и парафиновой проводки).

Наряду с вышеуказанными преимуществами предложенный метод имеет и некоторые недо-

статки: исследуемые фрагменты тканей на предметном стекле небольших размеров — 3 мм и менее, поэтому для оценки состояния связок в целом необходимо брать материал из многих участков связки, то есть на всем протяжении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Юрковский АМ. Подвздошно-поясничная связка: анатомический базис для лучевого диагноста. *Проблемы здоровья и экологии*. 2010;4:84–89.
2. Юрковский АМ, Ачинович СЛ, Латышева ВЯ. Связки, ассоциированные с крестцово-подвздошным сочленением: анатомический базис для лучевого диагноста. *Проблемы здоровья и экологии*. 2013;4:67–72.
3. Юрковский АМ, Ачинович СЛ, Кушнеров АИ. Возможности сонографии в оценке выраженности дистрофических изменений подвздошно-поясничной связки: сонографические и гистологические сопоставления (in vitro). *Военная медицина*. 2014;4:66–69.
4. Михайлов АН, Юрковский АМ, Ачинович СЛ. Возможности сонографии в оценке выраженности дистрофических изменений задней длинной крестцово-подвздошной связки: сонографические и гистологические сопоставления (in vitro). *Известия НАН Беларуси (серия медицинских наук)*. 2014;4:9–13.
5. Юрковский АМ, Аникеев ОИ, Ачинович СЛ. Дистрофические изменения крестцово-бугорной связки: сонографические и гистологические параллели (in vitro). *Проблемы здоровья и экологии*. 2015;3:33–37.
6. Юрковский АМ, Ачинович СЛ. Диагностическая значимость морфометрических показателей клеток фибробластического дифферона при оценке выраженности дистрофических изменений подвздошно-поясничных связок. *Проблемы здоровья и экологии*. 2014;1:102–107.
7. Сапожникова АГ, Доросевич АЕ. Гистологическая и микроскопическая техника: руководство. Смоленск, РФ; 2013. 467 с.

REFERENCES

1. Jurkovskij AM. Podvzdoshno-pojasnichnaja svjazka: anatomicheskij bazis dlja lucheвого diagnosta. *Problemy zdorov'ja i jekologii*. 2010;4:84–89. (in Russ.)
2. Jurkovskij AM, Achinovich SL, Latysheva VJa. Svjazki, asociirovannye s krestcovo-podvzdoshnym sochleneniem: anatomicheskij bazis dlja lucheвого diagnosta. *Problemy zdorov'ja i jekologii*. 2013;4:67–72. (in Russ.)
3. Jurkovskij AM, Achinovich SL, Kushnerov AI. Vozmozhnosti sonografii v ocenke vyrazhennosti distroficheskikh izmenenij podvzdoshno-pojasnichnoj svjazki: sonograficheskie i gistologicheskie sopostavlenija (in vitro). *Voennaja medicina*. 2014;4:66–69. (in Russ.)
4. Mihajlov AN, Jurkovskij AM, Achinovich SL. Vozmozhnosti sonografii v ocenke vyrazhennosti distroficheskikh izmenenij zadnej dlinoj krestcovo-podvzdoshnoj svjazki: sonograficheskie i gistologicheskie sopostavlenija (in vitro). *Izvestija NAN Belarusi (serija medicinskih nauk)*. 2014;4:9–13. (in Russ.)
5. Jurkovskij AM, Anikeev OI, Achinovich SL. Distroficheskie izmenenija krestcovo-bugornoj svjazki: sonograficheskie i gistologicheskie paralleli (in vitro). *Problemy zdorov'ja i jekologii*. 2015;3:33–37. (in Russ.)
6. Jurkovskij AM, Achinovich SL. Diagnosticheskaja znachimost' morfometricheskikh pokazatelej kletok fibroblasticheskogo differona pri ocenke vyrazhennosti distroficheskikh izmenenij podvzdoshno-pojasnichnyh svjazok. *Problemy zdorov'ja i jekologii*. 2014;1:102–107. (in Russ.)
7. Sapozhnikova AG, Dorosevich AE. Gistologicheskaja i mikroskopicheskaja tehnik: rukovodstvo. Smolensk, RF; 2013. 467 p. (in Russ.)

Поступила 04.05.2018

УДК 577.112.825:612.112.91

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС НЕЙТРОФИЛОВ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕФИЦИТОМ ИММУНОГЛОБУЛИНА А

К. С. Макеева¹, И. А. Новикова¹, А. П. Саливончик², Н. М. Плотникова²

¹Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»,
г. Гомель, Республика Беларусь

²Государственное учреждение

«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека»,
г. Гомель, Республика Беларусь

Цель: оценить функциональные свойства нейтрофилов у пациентов с дефицитом иммуноглобулина А (IgA).

Материалы и методы. Изучался функциональный статус нейтрофилов (поглотительная активность клеток, их способность к образованию активных форм кислорода и формированию внеклеточных сетей) у 58 пациентов (33 женщины, 25 мужчин) с подтвержденным диагнозом парциального дефицита IgA (38 человек) и общей вариабельной иммунной недостаточности (20 человек) со сниженным содержанием IgA и IgG.

Результаты. У пациентов с дефицитом IgA, повышена кислород-зависимая способность нейтрофилов крови к формированию экстрацеллюлярных сетей. Максимальная степень увеличения показателей нетоза отмечается у пациентов с более низким значением IgA (менее 0,3 г/л).

Заключение. У пациентов с дефектом продукции IgA имеются нарушения функциональных свойств нейтрофилов крови в виде активации их способности к образованию экстрацеллюлярных сетей. Данный факт может быть одной из предпосылок повышенной склонности пациентов к формированию аутоиммунной патологии.

Ключевые слова: нейтрофил, нейтрофильные внеклеточные ловушки, нетоз, иммунодефицит, иммуноглобулин А.

THE FUNCTIONAL STATE OF NEUTROPHILS IN PATIENTS WITH IMMUNOGLOBULIN A DEFICIENCY

¹K. S. Makeyeva, ¹I. A. Novikova, ²A. P. Salivonchik, ²N. M. Plotnikova

¹Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

²Republican Research Center for Radiation Medicine
and Human Ecology, Gomel, Republic of Belarus

Objective: to evaluate the functional properties of neutrophils in patients with IgA deficiency.

Material and methods. We have studied the functional state of neutrophils (phagocytosis, ability to form active forms of oxygen and extracellular traps) in 58 patients (33 women, 25 men) with the confirmed diagnosis of partial IgA deficiency (38 patients) and general variable immune deficiency (20 patients) with a decreased content of IgA and IgG.

Results. Patients with IgA deficiency reveal increased oxygen-dependent ability of blood neutrophils to form extracellular traps. The maximum degree of increase in the indices of netosis is found in patients with a lower IgA value (less than 0.3 g/l).

Conclusion. Patients with a defect in the production of IgA observe disturbances of the functional properties of blood neutrophils by way of activation of their ability to form extracellular networks. This fact can be one of the prerequisites of increased patients' predisposition to develop autoimmune pathology.

Key words: neutrophil, neutrophil extracellular traps, netosis, immunodeficiency, immunoglobulin A.

Введение

Первичные иммунодефициты (ПИД) — группа заболеваний, в основе которых лежат врожденные нарушения функций одного или нескольких звеньев иммунной системы. Эти нарушения могут затрагивать как адаптивный, так и врожденный иммунитет. Принято классифицировать ПИД в зависимости от пораженного звена иммунитета на гуморальные, клеточные, комбинированные, дефекты фагоцитоза, дефицит комплемента и другие [1]. По данным Европейского Общества по Первичным Иммунодефицитам (ESID), гуморальные иммунодефициты встречаются наиболее часто и составляют более 56 % от всех ПИД. Так, селективный дефицит IgA выявляется в европейской популяции с частотой 1 случай на 300–700 человек, общая вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН) — 1 случай на 10–100 тыс. человек [2]. Наиболее частыми клиническими проявлениями ОВИН и дефицита IgA являются рецидивирующие инфекции респираторного тракта и ЛОР-органов со склонностью к быстрой хронизации и тяжелому течению. Приблизительно у 1/3 пациентов имеется упорный диарейный синдром, иногда другие поражения желудочно-кишечного тракта: гепатит, первичный билиарный цирроз, неспецифический язвенный колит и др. Для пациентов с данной патологией характерна повышенная частота развития лимфом и аутоиммунных заболеваний [1].

Известна важнейшая роль нейтрофилов как в реализации противoinфекционной защиты, так и в развитии аутоиммунных реакций. В настоящее время кроме хорошо изученных проявлений реактивности нейтрофилов (хемотаксис, адгезия, фагоцитоз, продукция кислородных радикалов) описан новый механизм реализации их функции: образование внеклеточных

сетеподобных структур (neutrophil extracellular traps — NET, нетоз), состоящих из ядерной ДНК, гистонов, белков и ферментов гранул [3]. Нейтрофильные сети способны к захвату и киллингу различных патогенов, дополняя другие проявления бактерицидного потенциала нейтрофилов [4]. С другой стороны, наличие в системном кровотоке свободной ДНК, особенно при недостаточной активности ДНК-азы, создает предпосылки для аутоиммунизации [5, 6].

Особенности функциональных свойств нейтрофилов при гуморальных иммунодефицитах в аспекте новых знаний об их возможной роли в развитии инфекций и аутоиммунных расстройств не изучались.

Цель работы

Оценить функциональные свойства нейтрофилов у пациентов с дефицитом IgA.

Материалы и методы

Группа обследованных пациентов состояла из 58 человек (33 женщины, 25 мужчин в возрасте $32,5 \pm 22,5$ года) с подтвержденным диагнозом парциального дефицита IgA (38 человек) и ОВИН (20 человек) со снижением содержания IgA и IgG. Пациенты проходили обследование и плановое лечение в ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ» в период с 2014 по 2017 годы. Все пациенты отмечали в анамнезе часто рецидивирующие инфекционно-воспалительные заболевания респираторного тракта, однако на момент обследования находились в стадии ремиссии. Контрольную группу составили 50 клинически здоровых лиц сопоставимого с пациентами пола и возраста.

Всем пациентам кроме стандартного клинико-биохимического и микробиологического обследования проведена оценка функционального статуса нейтрофилов, включающего поглотительную активность клеток, их способность к образованию активных форм кислорода (АФК) и формированию внеклеточных сетей. В качестве сти-

мулятора в тестах использовали убитый нагреванием музейный штамм *S. aureus* ATCC 25923 (концентрация микробных тел 10^8 КОЕ/мл)

Материалом для исследования служили лейкоциты, полученные из периферической венозной крови с гепарином (10 ЕД/мл) путем отстаивания в термостате при 37°C в течение 45 минут. Количество нейтрофилов в суспензии довели до концентрации 5×10^6 клеток/мл путем разведения необходимым количеством питательной среды RPMI-1640.

Поглотительную способность определяли в реакции фагоцитоза *S. aureus* с подсчетом в мазках процента фагоцитирующих нейтрофилов (фагоцитарный индекс — ФИ) и среднего числа микробов в клетке (фагоцитарное число — ФЧ).

АФК-продуцирующую активность нейтрофилов оценивали в реакции восстановления нитросинего тетразолия (nitroblue tetrazolium, NBT-тест) в спонтанном (NBT-спонтанный, NBTсп, %) и стимулированном (NBT-стимулированный, NBTст, %) вариантах теста с микроскопической оценкой окрашенных нейтральным красным препаратов. Учитывали количество нейтрофилов с гранулами диформаза на 200 сосчитанных гранулоцитов.

Способность нейтрофилов к образованию внеклеточных сетей оценивали по методике И. И. Долгушина [7] в нашей модификации [8, 9]. Лейкоциты инкубировали в течение 30 минут или 150 минут при 37°C в среде RPMI-1640 без стимулирующего агента (спонтанный уровень, NET30сп, NET150сп, %) и в присутствии *S. aureus* (стимулированный уровень, NET30ст, NET150ст, %), затем изготавливали мазки, окрашивали по Романовскому-Гимзе и подсчитывали под иммерсионным увеличением количество внеклеточных ловушек на 200 сосчитанных нейтрофилов. Результат выражали в процентах.

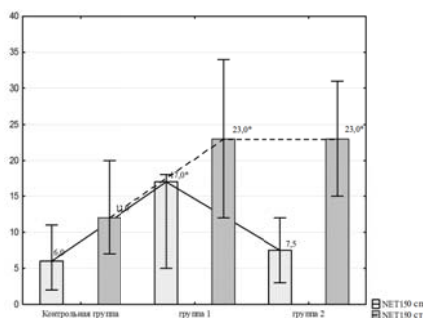
Уровень иммуноглобулинов класса А определяли методом ELISA на анализаторе «Architect».

Обработку результатов осуществляли с помощью пакета программ «Statistica», 10.0. Статистический анализ проводился с использова-

нием непараметрических методов: критерия U Манн-Уитни. Результаты представлены как медиана и интерквартильный размах (25 %; 75 %). Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

У обследованных нами пациентов по сравнению с лицами, включенными в контрольную группу, отмечались более высокие показатели способности нейтрофилов к образованию внеклеточных сетей в культурах клеток, инкубированных в течение 150 минут. Так, значения NET150сп составили 10,0 (5,0; 12,0) % у пациентов, тогда как у здоровых лиц — 6,0 (4,0; 7,0) % ($p = 0,006$); а NET150ст (стимулированный вариант теста) — 23,0 (19,0; 27,0) % у пациентов и 12,0 (10,0; 14,0) % у доноров ($p = 0,001$). В то же время в 30-минутных культурах лейкоцитов показатели нетоза у пациентов не отличались от аналогичных показателей в контрольной группе. Одновременно в группе обследованных пациентов отмечалось повышение, относительно контрольной группы, базальной (10,0 (5,5; 17,0) % vs 6,0 (4,0; 9,0) %, $p = 0,002$) и стимулированной (53,0 (44,5; 56,0) % vs 45,0 (43,0; 51,0) %, $p = 0,002$) способности нейтрофилов к продукции АФК. При этом для пациентов был характерен выраженный разброс значений показателей NBT-теста (интерквартильный размах 5,5–17,0 %) в отличие от здоровых лиц (интерквартильный размах 4,0–9,0 %). На основании этого мы разделили обследованных пациентов на две подгруппы: с повышенным значением спонтанного NBT-теста (группа 1, $n = 40$) и с показателями, не отличающимися от значений здоровых лиц (группа 2, $n = 18$) — и провели в выделенных группах оценку NET-образующей функции клеток. Значения спонтанного нетоза (NET150сп) оказались повышенными только у пациентов с активацией АФК-продукции ($p = 0,007$ относительно здоровых лиц). В стимулированном варианте теста параметры нетоза повышались в обеих группах ($p = 0,005$ и $p = 0,001$ соответственно) (рисунок 1).



Примечание. Группа 1 — пациенты с повышенным значением спонтанного NBT-теста; группа 2 — пациенты с показателями NBT-теста в пределах интерквартильного размаха здоровых лиц; * — различия значимы в сравнении с контрольной группой ($p \leq 0,05$)

Рисунок 1 — Показатели нетоза в 150-минутных культурах лейкоцитов в зависимости от уровня спонтанного NBT

Таким образом, у пациентов с повышенным уровнем АФК-продукции нейтрофилами были увеличены и показатели нетоза. Это кажется вполне логичным, так как по литературным данным формированию NETs предшествует NADPH-опосредованная генерация активных форм кислорода. Именно этот процесс за счет активации NADPH-оксидазы способствует выделению из азурофильных гранул и перемещению к ядру клетки нейтрофильной эластазы и миелопероксидазы, вызывающих в конечном итоге дезинтеграцию оболочки ядра, выход хроматина и лизис нейтрофила с образованием сетеподобных структур (так называемый «суицидальный» нетоз) [10]. Другим интересным наблюдением было выявленное нами увеличение у пациентов показателей NET только при инкубации клеток в течение 150 минут, но не 30 минут. Объяснением этому

может быть наличие альтернативной формы нетоза, который не требует активации NADPH-оксидазы и необходимого для этого времени инкубации (120–240 минут). Такое явление описано исследователями, которые продемонстрировали возможность формирования сетей нейтрофилами без разрушения клеточной оболочки за счет выделения везикул, содержащих деконденсированный хроматин и гранулярные гистоновые белки [10, 11, 12]. Данный механизм реализуется в течение 5–60 минут и назван «витальным» нетозом. Мы предполагаем, что полученные нами результаты являются отражением активации у пациентов только «суицидального», но не «витального» нетоза.

На следующем этапе работы мы проанализировали параметры функционального статуса нейтрофилов в зависимости от формы заболевания (таблица 1).

Таблица 1 — Функциональный статус нейтрофилов у пациентов с парциальным дефицитом IgA и ОВИН

Показатель, единица измерения	Контрольная группа (n = 50)	Обследованные пациенты	
		дефицит IgA (n = 38)	ОВИН (n = 20)
NET30сп, %	4,0 (3,0; 5,0)	3,0 (2,0; 5,0)	3,0 (2,0; 5,0)
NET30ст, %	6,0 (5,0; 7,0)	6,0 (5,0; 11,0)	6,0 (5,0; 8,0)
NET150сп, %	6,0 (4,0; 7,0)	8,0 (5,0; 12,0)*	11,0 (7,5; 14,5)*
NET150ст, %	12,0 (10,0; 14,0)	23,0 (23,0; 31,0)*	19,0 (11,5; 25,0)
NBTсп, %	6,0 (4,0; 9,0)	12,5 (5,5; 18,0)*	8,0 (5,5; 16,0)
NBTст, %	45,0 (43,0; 51,0)	53,0 (44,5; 56,0)*	54,0 (45,5; 56,0)*
ФИ, %	69,0 (62,0; 76,0)	67,5 (61,5; 76,5)	65,5 (61,0; 72,0)
ФЧ	6,0 (5,0; 8,0)	7,0 (5,5; 10,0)	7,0 (5,0; 9,5)

* — различия значимы в сравнении с контрольной группой ($p \leq 0,05$)

Как видно из данных таблицы 1, повышенные способности к образованию экстрацеллюлярных сетей выявлялось только в культурах лейкоцитов, инкубированных в течение 150 минут. При этом в спонтанном варианте теста повышение нетоза отмечалось как у пациентов с парциальным дефицитом IgA ($p = 0,003$), так и у пациентов с ОВИН ($p = 0,04$), а в стимулированном варианте (NET150ст) изменения были значимыми только у пациентов с парциальным дефицитом IgA ($p = 0,001$). В этой же группе пациентов было отмечено достоверное повышение, относительно здоровых лиц, ко-

личества формазан-положительных нейтрофилов (NBTсп, $p = 0,001$, NBTст, $p = 0,006$). При ОВИН статистически значимо повышались только значения NBTст ($p = 0,019$). В целом представленные в таблице 1 результаты указывают, что изменения функционального статуса нейтрофилов оказались более выраженными у пациентов с парциальным дефицитом IgA. Это может быть связано с более низким количеством IgA в плазме крови этих больных. Поэтому на следующем этапе работы мы проанализировали зависимость показателей нетоза от степени снижения содержания IgA в крови (таблица 2).

Таблица 2 — Показатели нетоза у пациентов с разной концентрацией сывороточного IgA

Показатель, единица измерения	Контрольная группа (n = 50)	Концентрация IgA	
		< 0,3 г/л (n = 21)	0,3 г/л и более (n = 37)
NET30сп, %	4,0 (3,0; 5,0)	3,0 (2,0; 5,0)	3,0 (2,0; 5,5)
NET30ст, %	6,0 (5,0; 7,0)	7,0 (5,0; 9,0)	6,0 (5,0; 12,5)
NET150сп, %	6,0 (4,0; 7,0)	11 (7,5; 17,0)*	7,0 (5,0; 12,0)
NET150ст, %	12,0 (10,0; 14,0)	23,0 (19,0; 30,0)*	23,0 (19,0; 27,0)*

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

Как видно из данных таблицы 2, в группе больных с содержанием IgA в сыворотке менее 0,3 г/л количество NET в 150-минутных культурах оказалось повышенным как в спонтанном, так и стимулированном вариантах теста ($p = 0,01$, $p = 0,001$ соответственно), а при более высоких значениях IgA увеличивалось только количество NETст ($p = 0,002$).

Таким образом, проведенные нами исследования продемонстрировали, что у пациентов с дефектом продукции IgA имеются нарушения функциональных свойств нейтрофилов крови в виде активации их способности к образованию экстрацеллюлярных сетей. Данный факт может быть одной из предпосылок повышенной склонности пациентов к формированию аутоиммунной патологии, однако для подтверждения этого предположения необходимы дальнейшие исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rezaei Nima, Asghar Aghamohammadi, Luigi D Notarangelo. Primary Immunodeficiency Diseases. Second edition. Springer. 2017. 593 p.
2. Nizar Mahlaoui, Benjamin Gathmann, Gerhard Kindle, Stephan Ehl, on behalf of the ESID Registry Working Party Steering Committee (Isabella Quinti, Italy, BodoGrimbacher, Germany, Matthew Buckland, United Kingdom, Markus Seidel, Austria, Joris van Montfrans, The Netherlands) and the ESID Society. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry: recent advancements in the epidemiology of Primary Immunodeficiencies and how does that translate in clinical care. *An International Journal of Public Health*. 2014;1(4):25-27.
3. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, Weinrauch Y, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004;5;303(5663):1532-5. DOI: 10.1126/science.1092385.
4. Gretchen S Selders, Allison E Fetz, Marko Z Radic, and Gary L Bowlin. An overview of the role of neutrophils in innate immunity, inflammation and host-biomaterial integration. *Regenerative Biomaterials*. 2017;4(1):55–68. doi:10.1093/rb/rbw041.
5. Fischer A, Provot J, Jais JP, Alcais A, Mahlaoui N. Auto-immune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. *Allergy Clinical Immunology*. 2017 Nov;140(5):1388-93.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.978.
6. Kaplan MJ. Role of neutrophil in systemic autoimmune diseases. *Arthritis Research and Therapy*. 2015 Sep;27(5):448-53. doi: 10.1097/BOR.0000000000000197.
7. Долгушин ИИ, Шишкова ЮС, Савочкина АЮ. Методы обнаружения нейтрофильных ловушек. *Аллергология и иммунология*. 2009;10(3):458–62.
8. Железко ВВ, Слышова ОЮ, редкол.: А. Н. Лызык [и др.]. Способность нейтрофилов к образованию внеклеточных ловушек в различных модельных системах. В: *Проблемы и перспективы развития современной медицины-2014: материалы Республиканской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых*; 2014: Гомель: ГомГМУ; 2014. С. 142–143.
9. Новикова ИА, Гусакова НВ, Гомоляко АВ. Комплексная оценка функциональной активности нейтрофилов при хроническом рецидивирующем фурункулезе. *Медицинская иммунология*. 2014;16(1):81-88.
10. Sakiko Masuda, Daigo Nakazawa, Haruki Shida, Arina Miyoshi, Yoshihiro Kusunoki, UtanoTomaru, Akihiro Ishizu. NETosis markers: Quest for specific, objective, and quantitative markers. *Clinica Chimica Acta*. 2016;459:89-93. doi.org/10.1016/j.cca.2016.05.029.
11. Yipp BG, Kubes P. NETosis: how vital is it? *Blood*. 2013 Oct 17;122(16):2784-94. doi: 10.1182/blood-2013-04-457671.
12. Pilszczek FH, Salina D, Poon KK, Fahey C, Yipp BG, Sibley CD, Robbins SM, Green FH, Surette MG, Sugai M, Bowden MG, Hussain M, Zhang K, Kubes P. A novel mechanism of rapid nuclear neutrophil extracellular trap formation in response to Staphylococcus aureus. *Immunology*. 2010 Dec 15;185(12):7413-25. doi: 10.4049/jimmunol.1000675.

Заключение

1. У пациентов с первичными иммунодефицитами, фенотипически проявляющимися дефицитом IgA, повышена по сравнению со здоровыми лицами способность нейтрофилов крови к формированию экстрацеллюлярных сетей (нетоз). Максимальная степень увеличения показателей нетоза отмечалась у пациентов с более низким значением IgA (менее 0,3 г/л) ($p = 0,001$).

2. Активация нетоза выявляется только в культурах лейкоцитов, инкубированных в течение 150 минут ($p = 0,006$ и $p = 0,001$ соответственно для спонтанного и стимулированного теста), но не 30 минут, что позволяет предполагать нарушение именно кислород-зависимого «суицидального» нетоза у обследованных пациентов.

REFERENCES

1. Rezaei Nima, Asghar Aghamohammadi, Luigi D Notarangelo. Primary Immunodeficiency Diseases. Second edition. Springer. 2017. 593 p.
2. Nizar Mahlaoui, Benjamin Gathmann, Gerhard Kindle, Stephan Ehl, on behalf of the ESID Registry Working Party Steering Committee (Isabella Quinti, Italy, BodoGrimbacher, Germany, Matthew Buckland, United Kingdom, Markus Seidel, Austria, Joris van Montfrans, The Netherlands) and the ESID Society. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry: recent advancements in the epidemiology of Primary Immunodeficiencies and how does that translate in clinical care. *An International Journal of Public Health*. 2014;1(4):25-27.
3. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, Weinrauch Y, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004;5;303(5663):1532-5. DOI: 10.1126/science.1092385.
4. Gretchen S Selders, Allison E Fetz, Marko Z Radic, and Gary L Bowlin. An overview of the role of neutrophils in innate immunity, inflammation and host-biomaterial integration. *Regenerative Biomaterials*. 2017;4(1):55–68. doi:10.1093/rb/rbw041.
5. Fischer A, Provot J, Jais JP, Alcais A, Mahlaoui N. Auto-immune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. *Allergy Clinical Immunology*. 2017 Nov;140(5):1388-93.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.978.
6. Kaplan MJ. Role of neutrophil in systemic autoimmune diseases. *Arthritis Research and Therapy*. 2015 Sep;27(5):448-53. doi: 10.1097/BOR.0000000000000197 (in Russ.)
7. henija nejtrofil'nyh lovushek. *Allergologija i imunologija*. 2009;10(3):458–62. p. (in Russ.)
8. Zhelezko VV, Slyshova OJu, redkol.: A. N. Lyzikov [i dr.]. Sposobnost' nejtrofilov k obrazovaniju vnekletocnyh lovushek v razlichnyh model'nyh sistemah. V: *Problemy i perspektivy razvitiya sovremennoj medicyny-2014: materialy Respublikanskoj nauchno-prakticheskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem studentov i molodyh uchenyh*; 2014: Gomel': GomGMU, 2014. P. 142–143. (in Russ.)
9. Novikova IA, Gusakova NV, Gomoljako AV. Kompleksnaja ocenka funkcional'noj aktivnosti nejtrofilov pri hronicheskom recidivirujushhem furunkuleze. *Medicinskaja immunologija*. 2014;16(1):81-88. (in Russ.)
10. Sakiko Masuda, Daigo Nakazawa, Haruki Shida, Arina Miyoshi, Yoshihiro Kusunoki, UtanoTomaru, Akihiro Ishizu. NETosis markers: Quest for specific, objective, and quantitative markers. *Clinica Chimica Acta*. 2016;459:89-93. doi.org/10.1016/j.cca.2016.05.029.
11. Yipp BG, Kubes P. NETosis: how vital is it? *Blood*. 2013 Oct 17;122(16):2784-94. doi: 10.1182/blood-2013-04-457671.
12. Pilszczek FH, Salina D, Poon KK, Fahey C, Yipp BG, Sibley CD, Robbins SM, Green FH, Surette MG, Sugai M, Bowden MG, Hussain M, Zhang K, Kubes P. A novel mechanism of rapid nuclear neutrophil extracellular trap formation in response to Staphylococcus aureus. *Immunology*. 2010 Dec 15;185(12):7413-25. doi: 10.4049/jimmunol.1000675.