

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙТРОФИЛОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЮ ПОЧЕК В ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИИ

Мелеш Т.Н., Новикова И.А.

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

Резюме. Пациенты с хронической болезнью почек (ХБП) являются уникальной клинической «моделью» для изучения функций иммунокомпетентных клеток в условиях выраженной эндогенной интоксикации, воспаления и иммуносупрессии. Цель работы – комплексная оценка показателей морфофункциональной активности нейтрофилов у пациентов в терминальной стадии хронической почечной недостаточности. Обследовано 49 пациентов с ХБП 5 Д стадии (по классификации К/DOQI, 2006) (16 женщин, 33 мужчины в возрасте от 22 до 63 лет) и 60 практически здоровых лиц (контроль). Материалом для исследования служил лейкоконцентрат венозной крови. Оценивали функциональные свойства нейтрофилов: формирование внеклеточных сетей (нетоз, NETs) микроскопически с окраской по Романовскому–Гимзе при культивировании клеток в течение 30 и 150 минут; образование активных форм кислорода – АФК (цитохимический метод с нитросиним тетразолием), апоптотическую активность (люминесцентная микроскопия после окраски смесью акридинового оранжевого с этидиумом бромидом), а также поглотительную способность в реакции фагоцитоза. Тесты ставили в спонтанном и стимулированном вариантах, в качестве стимулятора использовали убитый нагреванием музейный штамм *S. aureus* ATCC 25923. Выявлено повышение параметров нетоза в 30-минутных (но не 150-минутных) культурах клеток как в спонтанном, так и в стимулированном вариантах ($p < 0,001$), и апоптоза ($p = 0,02$). Продукция нейтрофилами активных форм кислорода и их поглотительная активность значимо не изменялись. Параметры нетоза и апоптоза прямо коррелировали между собой ($r_s = 0,34$; $p = 0,03$), а также зависели от уровня азотемии (коэффициент корреляции составил для показателей нетоза и уровня мочевины $r_s = 0,41$; $p = 0,01$, для апоптоза и мочевины – $r_s = 0,34$; $p = 0,02$). Обнаружена взаимосвязь между уровнем апоптоза и продукцией АФК нейтрофилами ($r_s = -0,51$; $p = 0,03$). Проведенные исследования свидетельствуют, что у пациентов с ХБП в терминальной стадии повышена готовность к выполнению суицидальной программы – апоптозу и нетозу. Учитывая повышение параметров нетоза именно при краткосрочном культивировании лейкоцитов (30 минут), можно предполагать участие в первую очередь NADPH-независимых механизмов. Продемонстрированная нами прямая зависимость параметров нетоза и апоптоза от уровня азотемии позволяет рассматривать в качестве одной из первоочередных причин повышения активности суицидальной программы нейтрофилов накопление в организме пациентов продуктов эндогенной интоксикации, в частности окисленных протеинов.

Ключевые слова: нейтрофильные гранулоциты, функциональная активность, хроническая болезнь почек

Адрес для переписки:

Мелеш Татьяна Николаевна
УО «Гомельский государственный медицинский университет»
246000, Республика Беларусь, г. Гомель, ул. Ланге, 5.
Тел.: 8-10-375 (232) 51-15-57.
E-mail: mel-tanya@yandex.ru

Address for correspondence:

Melesh Tatyana N.
Gomel State Medical University
246000, Republic of Belarus, Gomel, Lange str., 5.
Phone: 8-10-375 (232) 51-15-57.
E-mail: mel-tanya@yandex.ru

Образец цитирования:

Т.Н. Мелеш, И.А. Новикова «Морфофункциональная характеристика нейтрофилов у пациентов с хронической болезнью почек в терминальной стадии» // Медицинская иммунология, 2020. Т. 22, № 3. С. 539-544. doi: 10.15789/1563-0625-MCO-1915

For citation:

T.N. Melesh, I.A. Novikova "Morpho-functional characterisation of protective mechanisms of neutrophils in the patients at the terminal stage of chronic kidney disease", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2020, Vol. 22, no. 3, pp. 539-544. doi: 10.15789/1563-0625-MCO-1915

© Мелеш Т.Н., Новикова И.А., 2020

DOI: 10.15789/1563-0625-MCO-1915

MORPHO-FUNCTIONAL CHARACTERISATION OF PROTECTIVE MECHANISMS OF NEUTROPHILS IN THE PATIENTS AT THE TERMINAL STAGE OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

Melesh T.N., Novikova I.A.

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract. Patients with chronic kidney disease (CKD) are a unique clinical “model” for studying the functions of immunocompetent cells under the conditions of severe endogenous intoxication, inflammation and immunosuppression. The aim of our study was to perform a comprehensive assessment of morphological and functional activity of neutrophils in patients at the terminal stage of chronic renal failure. We examined 49 patients (16 women, 33 men, 22 to 63 years old) with CKD 5 D (according to the K/DOQI classification, 2006), and 60 healthy individuals (controls). Leukoconcentrates of venous blood were used as biological samples for the study. The following functional properties of neutrophils were evaluated: the formation of extracellular networks (netosis, NETs) determined microscopically with Romanovsky-Giemsa staining during cell cultivation for 30 and 150 minutes; production of reactive oxygen species (ROS) using cytochemical method with nitro blue tetrazolium, apoptotic activity (luminescence microscopy after staining with a mixture of acridine orange/ethidium bromide), as well as absorption capacity in the reaction of phagocytosis. The tests were performed in spontaneous and stimulated versions. The ATCC 25923 *S. aureus* strain killed by heating was used as a stimulator. An increase in netosis parameters was revealed in 30-min (but not 150-min) cell cultures in both spontaneous and stimulated versions ($p < 0.001$), as well as apoptosis ($p = 0.02$). ROS production by neutrophils and their absorption activity did not significantly change. The parameters of netosis and apoptosis directly correlated with each other ($r_s = 0.34$; $p = 0.03$), being also dependent on the level of azotemia (correlation coefficient for the indices of netosis and urea level was: $r_s = 0.41$; $p = 0.01$; for apoptosis and urea, $r_s = 0.34$; $p = 0.02$). A relationship was found between the level of apoptosis and ROS production by neutrophils ($r_s = -0.51$; $p = 0.03$). These studies have shown that the cells from patients with terminal-stage CKD are prone for a suicidal program – apoptosis and netosis. Considering the increased netosis just upon shorter cultivation of leukocytes (30 minutes), it can be assumed that NADPH-independent mechanisms are primarily involved. The direct dependence of netosis and apoptosis parameters on the level of azotemia allows us to consider accumulation of endogenous intoxication products, in particular, oxidized proteins, in the patient’s body as one of the primary reasons for increasing the suicidal neutrophil program.

Keywords: neutrophils, functional activity, chronic kidney disease

Введение

Известна ведущая роль дисфункции врожденного иммунитета и особенно нейтрофилов (Нф) в формировании и прогрессировании инфекционно-воспалительных процессов различной локализации. Однако в последнее время пристальное внимание привлекает участие этих клеток в различного рода метаболических дисфункциях [10, 13].

Среди множества проявлений реактивности нейтрофилов особое место занимает их способность образовывать внеклеточные сетеподобные структуры (neutrophil extracellular traps – NETs, нетоз), состоящие из ядерной ДНК, гистонов, белков и ферментов гранул. С одной стороны, нетоз рассматривается как дополнительный путь уничтожения микробов нейтрофилами, а с другой – является генетически контролируемым процессом программированной гибели, альтернативой апоптозу и некрозу [8].

Пациенты с хронической болезнью почек (ХБП) в терминальной стадии являются уникальной клинической моделью для изучения функций иммунокомпетентных клеток в условиях выраженной эндогенной интоксикации, воспаления и иммуносупрессии. Продемонстрированы многообразные изменения функций нейтрофилов при этой патологии: нарушение процессов роллинга, адгезии, продукции активных форм кислорода (АФК), повышение готовности к апоптозу, подавление бактерицидных свойств [12]. Однако параметры нетоза и апоптоза в сопоставлении с другими функциональными свойствами нейтрофилов у пациентов с ХБП в терминальной стадии не исследовались.

Цель работы – комплексная оценка показателей морфофункциональной активности Нф у пациентов с ХБП 5 Д стадии.

Материалы и методы

Обследовано 49 пациентов с ХБП 5 Д стадии (по классификации К/DOQI, 2006) (16 женщин, 33 мужчины в возрасте от 22 до 63 лет). Всем пациентам проводилась гемодиализная заместительная почечная терапия (средняя продолжительность терапии составила $3,0 \pm 2,0$ года).

Контрольную группу составили 60 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу.

Всем пациентам исследовали функциональные свойства нейтрофилов крови: формирование внеклеточных сетей (нетоз, NETs), образование активных продуктов кислорода (АФК), апоптотическую активность в спонтанном и стимулированном вариантах, а также поглотительную способность клеток (фагоцитоз). В качестве стимулятора и объекта фагоцитоза использовали убитый нагреванием музейный штамм *S. aureus* ATCC 25923 (концентрация микробных тел 10^8 КОЕ/мл).

Материалом для исследования служили лейкоциты, полученные из гепаринизированной венозной крови (10 ЕД/мл) путем отстаивания при

37°C в течение 45 минут. Количество нейтрофилов в рабочей суспензии составляло 5×10^6 клеток/мл. Формирование NETs учитывали по методике И.И. Долгушина в нашей модификации [2] после инкубации лейкоцитов в течение 30 и 150 минут при 37°C в фосфатно-солевом буфере (рН = 7,4) без стимулятора (спонтанный уровень, NETs_{30сп}, NETs_{150сп}) и в присутствии активатора (стимулированный уровень, NETs_{30ст}, NETs_{150ст}). Клеточную суспензию наносили на предметное стекло, окрашивали по Романовскому–Гимзе с последующей микроскопией под иммерсионным увеличением. В качестве NETs расценивали тонкие свободнолежащие нити сине-фиолетового цвета. Подсчитывали количество NETs на 200 нейтрофилов, результат выражали в процентах.

АФК-продуцирующую активность Нф оценивали по общепринятой методике в реакции восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) в спонтанном (НСТсп) и стимулированном (НСТст) вариантах с микроскопической оценкой препаратов, окрашенных нейтральным красным. Подсчитывали количество нейтрофилов с гранулами диформаза на 200 сосчитанных гранулоцитов, результат выражали в процентах.

ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХБП 5 Д СТАДИИ

TABLE 1. INDICATORS OF THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF NEUTROPHILS IN PATIENTS WITH CKD 5 D STAGE

Показатель, единицы измерения Indicator, units	Здоровые лица Healthy (n = 60)	Пациенты Patients (n = 49)
NETs _{30сп} , % NETs _{30sp} , %	1,0 (1,0-3,0)	4,0 (3,0-6,0)*
NETs _{30ст} , % NETs _{30st} , %	4,0 (3,0-6,0)	7,0 (4,5-9,0)*
NETs _{150сп} , % NETs _{150sp} , %	5,5 (3,5-7,0)	7,0 (4,5-9,0)
NETs _{150ст} , % NETs _{150st} , %	9,0 (7,0-12,0)	10,5 (8,0-14,0)
НСТ сп, % NBT sp, %	7,0 (4,0-10,0)	8,0 (5,0-12,0)
НСТ ст, % NBT st, %	46,0 (42,0-53,0)	48,0 (43,0-53,0)
ФИ, % Phagocytic index	69,0 (61,0-76,0)	66,0 (60,0-72,0)
Апоптоз сп, % Apoptosis sp, %	6,0 (4,0-8,0)	8,0 (5,0-12,0)*
Апоптоз ст, % Apoptosis st, %	14,0 (12,0-21,0)	18,0 (10,0-26,0)

Примечание. * – различия значимы (p < 0,05) в сравнении с группой здоровых лиц.

Note. *, the differences are significant (p < 0.05) in comparison with the group of healthy individuals.

Апоптотическую способность нейтрофилов оценивали по методике А. Gorman [6]. Клетки инкубировали в течение 150 минут при 37 °С в среде (или в среде со стимулятором), окрашивали смесью акридинового оранжевого с этидиумом бромидом (Sigma, США), микроскопировали с помощью люминесцентного микроскопа Axiostar plus HBO 50/AC (ZEISS, Германия). Определяли долю апоптотических клеток на 200 сосчитанных нейтрофилов.

Поглотительную активность 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).

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием компьютерной программы Statistica 10.0 (StatSoft, США). Данные представлены как медиана (Me) и интерквартильный размах ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$). Для сравнения значений использовался метод числовых характеристик (Mann–Whitney U test) с оценкой распределения переменных. Корреляционный анализ проводили с использованием ранговой корреляции Спирмена (r_s). Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты комплексной оценки функциональных свойств нейтрофилов крови пациентов с ХБП представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, у обследованных пациентов по сравнению со здоровыми лицами отмечалась более высокая способность лейкоцитов к нетозу как в спонтанном, так и в стимулированном вариантах теста ($p < 0,001$). Однако количество нетотических клеток оказалось повышенным только в 30-минутных, но не 150-минутных культурах лейкоцитов. Как известно, формирование NETs может происходить с участием 2-х различных механизмов. Первый осуществляется через активацию NADPH-оксидазы. При этом для воспроизведения в условиях *in vitro* требуется инкубация клеточных культур не менее 120 минут. Это время необходимо для мобилизации NADPH-оксидазы, выделения из азурофильных гранул и перемещения к ядру клетки нейтрофильной эластазы и миелопероксидазы, которые в конечном итоге приводят к дезинтеграции оболочки ядра, выходу хроматина и лизису нейтрофилов с образованием сетеподобной структуры [7]. Второй путь является NADPH-независимым и реализуется в течение 5–60 минут. При этом происходит перенос ДНК от ядерной оболочки через цитоплазму в составе везикул, содержащих деконденсированный хроматин и гранулярные гистоновые белки, формирование

NETs осуществляется путем слияния везикулы с мембраной клетки [14]. Выявленный нами факт увеличения активности NETs в 30-минутных культурах, с учетом вышеописанных данных, дает основание предполагать, что у пациентов с ХБП в терминальной стадии происходит активация преимущественно NADPH-независимых форм нетоза. Такие изменения могут быть обусловлены как нарушением регуляторных механизмов формирования NETs, так и их элиминации (вследствие снижения активности эндогенных ДНКаз) [11].

Усредненные показатели готовности Нф к апоптозу также были повышены в группе пациентов по сравнению со здоровыми лицами ($p = 0,02$ по результатам спонтанного теста). Возможно, это связано с неблагоприятным влиянием на функционирование нейтрофилов уремических токсинов плазмы, на что указывают некоторые экспериментальные работы [15].

АФК-продуцирующая и поглотительная активность нейтрофилов крови пациентов значимо не отличалась от значений в группе контроля.

Современными исследователями продемонстрирована функциональная неоднородность нейтрофилов [13]. Предполагается, что реализация суицидальной программы (нетоз, апоптоз) осуществляется отдельной субпопуляцией низкоплотных Нф, составляющей около 20–25% от общего количества лейкоцитов. Остальные нейтрофилы предназначены для выполнения функций «живой» клетки (например, реакций фагоцитоза) [4]. В наших исследованиях у пациентов с ХБП в терминальной стадии активирована именно суицидальная программа нейтрофилов, тогда как их АФК-продуцирующая и поглотительная активность значимо не изменялась. Сопряженности между параметрами нетоза и апоптоза нейтрофилов и показателями поглотительной и АФК-продуцирующей активности нами не обнаружено. В то же время выявлена прямая взаимосвязь между количеством NETs и способностью нейтрофилов крови пациентов к апоптозу ($r_s = 0,34$; $p = 0,03$).

При индивидуальном анализе результатов каждого конкретного пациента было выявлено, что повышение нетотической способности Нф в спонтанном тесте отмечалось в 33 случаях (67%), тогда как в 16 случаях (33%) параметры NETs_{сп} оставались в пределах нормальных значений. Пациенты с повышенными значениями NETs не имели каких-либо половых, возрастных, клинических особенностей течения заболевания. В то же время только у этих пациентов наблюдалось повышение значений NETs₁₅₀ (NADPH-зависимый нетоз, $p < 0,005$) и АФК-продуцирующей активности нейтрофилов ($p = 0,020$),

а также была более выраженной, чем в общей группе, корреляция между нетотической и апоптотической способностями Нф ($r_s = 0,45$; $p = 0,01$).

Показатели спонтанного апоптоза нейтрофилов при индивидуальном анализе оказались повышенными у 36 пациентов (73%), тогда как в 13 (26%) случаях не отличались от нормы. Только у пациентов с повышенными значениями Асп была значимой взаимосвязь между параметрами апоптоза Нф и уровнем лейкоцитов ($r_s = 0,77$; $p = 0,01$), а также с абсолютным количеством нейтрофилов ($r_s = 0,71$; $p = 0,02$).

Известно, что в терминальной стадии ХБП происходит накопление в крови продуктов метаболизма (мочевина, креатинин, окисленные сывороточные белки, легкие цепи иммуноглобулинов и др.), способных воздействовать на состояние различных звеньев иммунной системы [6, 12]. Все обследованные пациенты имели повышенные уровни креатинина (от 290 до 1259 мкмоль/л) и мочевины (от 8,6 до 38,9 ммоль/л) в крови. Каких-либо особенностей параметров функционального статуса нейтрофилов в зависимости от степени повышения креатинина в крови нами не обнаружено. В то же время сопряженность между функциональными параметрами нейтрофилов и уровнем мочевины имела место (рис. 1).

Как видно из рисунка 1, у пациентов с более низким содержанием мочевины (менее 20 ммоль/л) на фоне активации суицидальной программы (апоптоз и NETs) повышена метаболическая активность нейтрофилов (НСТсп и НСТст), а по мере увеличения степени азотемии происходило снижение АФК-продуцирующей активности до уровня здоровых лиц при сохраняющейся активации NETs и апоптоза. Полученные результаты подтверждены наличием сопряженности между уровнем мочевины и количеством NETs ($r_s = 0,41$; $p = 0,01$) и готовностью нейтрофилов к апоптозу ($r_s = 0,34$; $p = 0,02$), а также обратной взаимосвязи концентрации мочевины с АФК-продуцирующей активностью Нф ($r_s = -0,38$; $p = 0,01$). Между параметрами АФК-продукции (НСТсп) и апоптоза Нф обнаружена обратная взаимосвязь ($r_s = -0,51$; $p = 0,03$).

Заключение

В целом проведенные исследования свидетельствуют, что у пациентов с ХБП в терминальной стадии происходит активация суицидальной программы нейтрофилов в виде повышения параметров апоптоза и нетоза, причем преимущественно его NADPH-независимых форм. В качестве одной из наиболее вероятных причин можно

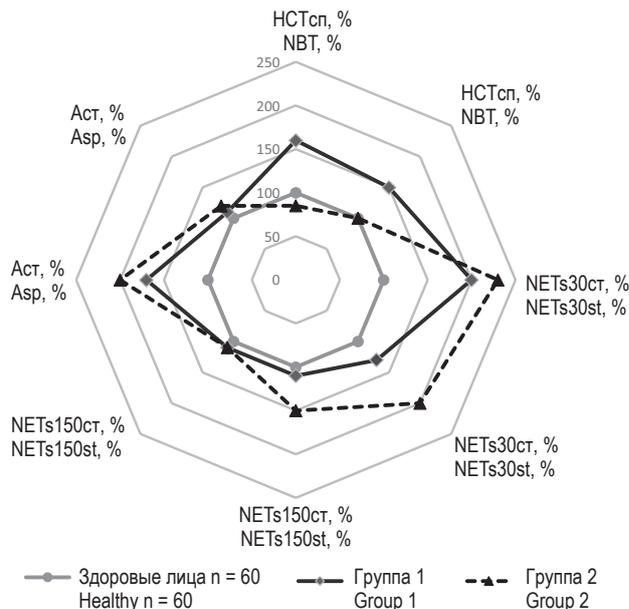


Рисунок 1. Характер изменений параметров нейтрофилов в зависимости от уровня мочевины в крови

Примечание. На диаграмме представлены относительные изменения показателей у пациентов групп 1 (уровень мочевины менее 20 ммоль/л) и 2 (уровень мочевины более 20 ммоль/л) в сравнении со значениями здоровых лиц, принятыми за 100%.

Figure 1. Comparison of groups depending on the level of urea in the blood

Note. The diagram shows the relative changes in the indicators in patients of groups 1 (urea level less than 20 mmol/l) and 2 (urea level more than 20 mmol/l) compared with the values of healthy individuals taken as 100%.

рассматривать эффект продуктов эндогенной интоксикации, в частности окисленных протеинов (advanced oxidation protein products – AOPP), для которых продемонстрирована способность увеличивать готовность нейтрофилов к апоптозу [5] и накопление которых выявлено уже на 1-2 стадии ХБП [9]. Выявленная нами прямая корреляция между уровнем мочевины с одной стороны и показателями нетоза и апоптоза с другой также подтверждает такое предположение. Эти же компоненты плазмы, вероятно, могут служить «сдерживающим» фактором по отношению к АФК-продуцирующей способности нейтрофилов, которая в наших исследованиях обратно коррелировала с уровнем мочевины в крови пациентов.

Выявленная нами прямая взаимосвязь параметров АФК-независимого нетоза (NETs в 30-минутных культурах лейкоцитов) и готовностью к апоптозу может быть обусловлена феноменом так называемого апонетоза (ApoNETosis), при котором на первом этапе происходит экстрюзия NETs митохондриального происхождения,

а это, в свою очередь, индуцирует апоптоз. Данный процесс, по мнению исследователей, является кислороднезависимым [3].

Клиническую значимость активации нетотической готовности нейтрофилов при почечной недостаточности еще предстоит оценить. С уче-

том имеющихся данных о взаимосвязи избыточного образования нейтрофильных ловушек с гиперкоагуляцией [1], можно предполагать их роль как одного из триггеров сердечно-сосудистых осложнений, столь характерных для пациентов с ХБП.

Список литературы / References

1. Воробьева Н.В., Пинегин Б.В. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: механизмы образования, роль в норме и патологии // Биохимия, 2014. Т. 79, вып. 12. С. 1580-1591. [Vorobyeva N.V., Pinegin B.V. Neutrophil extracellular traps: mechanisms of formation and their role in health and disease. *Biokhimiya = Biochemistry*, 2014, Vol. 79, no. 12, pp. 1580-1591. (In Russ.)]
2. Гусакова Н.В., Новикова И.А. Образование экстрацеллюлярных сетей нейтрофилами периферической крови // Проблемы здоровья и экологии, 2011. Т. 9, № 3. С. 27-31. [Gusakova N.V., Novikova I.A. Formation of neutrophil extracellular traps in peripheral blood. *Problemy zdorovya i ekologii = Problems of Health and Ecology*, 2011, Vol. 9, no. 3, pp. 27-31. (In Russ.)]
3. Azzouz D., Palaniyar N. ApoNETosis: discovery of a novel form of neutrophil death with concomitant apoptosis and NETosis. *Cell Death Dis.*, 2018, Vol. 9, pp. 839-841.
4. Carmona-Rivera C., Kaplan M.J. Low-density granulocytes: a distinct class of neutrophils in systemic autoimmunity. *Semin. Immunopathol.*, 2013, Vol. 35, no. 4, pp. 455-463.
5. Cohen G., Rudnicki M., Hörl W. Uremic toxins modulate the spontaneous apoptotic cell death and essential functions of neutrophils. *Kidney Int. Suppl.*, 2001, Vol. 78, pp. S48-S52.
6. Gorman A., McCarthy J., Finucane D., Reville W., Cotter T.G. Morphological assessment of apoptosis. In: *Techniques in Apoptosis, A User's Guide*, 1st Ed., edited by Cotter T.G., Martin S.J., London, UK, Portland Press Ltd, 1996, pp. 1-20.
7. Hakkim A., Fuchs T.A., Martinez N.E., Hess S., Prinz H., Zychlinsky W.H. Activation of the Raf-MEK-ERK pathway is required for neutrophil extracellular trap formation. *Nat. Chem. Biol.*, 2011, Vol. 7, no. 2, pp. 75-77.
8. Li P., Li M., Lindberg M.R., Kennett M.J., Xiong N., Wang Y. PAD4 is essential for antibacterial innate immunity mediated by neutrophil extracellular traps. *J. Exp. Med.*, 2010, Vol. 207, pp. 1853-1862.
9. Muravlyova L.Y., Molotov-Luchanki V.B., Bakirova R.Y., Turmukhambetova A.A., Klyuyev D.A., Demidchik L.A., Kolesnikova Ye.A. The alteration in peripheral neutrophils of patients with chronic kidney disease. *Curr. Issues Pharm. Med. Sci.*, 2015, Vol. 28, no. 1, pp. 17-20.
10. Nicolas-Avila J.A., Adrover J.M., Hidalgo A. Neutrophils in homeostasis, immunity, and cancer. *Immunity*, 2017, Vol. 46, no. 1, pp. 15-28.
11. Pedersen H.L., Horvei K.D., Thiyagarajan D., Norby G.E., Seredkina N., Moroni G., Eilertsen G.Ø., Holdaas H., Strøm E.H., Bakland G., Meroni P.L., Rekvig O.P. Lupus nephritis: low urinary DNase I levels reflect loss of renal DNase I and may be utilized as a biomarker of disease progression. *J. Pathol. Clin. Res.*, 2018, Vol. 4, no. 3, pp. 193-203.
12. Pindjakova J., Griffin M.D. Defective neutrophil rolling and transmigration in acute uremia. *Kidney Int.*, 2011, Vol. 80, no. 5, pp. 447-450.
13. Silvestre-Roig C., Hidalgo A., Soehnlein O. Neutrophil heterogeneity: implications for homeostasis and pathogenesis. *Blood*, 2016, Vol. 127, no. 18, pp. 2173-2181.
14. Yipp B.G., Kubas P. NETosis: how vital is it? *Blood*, 2013, Vol. 122, no. 16, pp. 2784-2794.
15. Zahran N., Sayed A., William I. Mahmoud O., Sabry O., Rafaat M. Neutrophil apoptosis: impact of granulocyte macrophage colony stimulating factor on cell survival and viability in chronic kidney disease and hemodialysis patients. *Arch. Med. Sci.*, 2013, Vol. 9, no. 6, pp. 985-989.

Авторы:

Мелеш Т.Н. — аспирант кафедры клинической лабораторной диагностики, аллергологии и иммунологии УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Беларусь

Новикова И.А. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики, аллергологии и иммунологии УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Беларусь

Authors:

Melesh T.N., Postgraduate Student, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Allergology and Immunology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Novikova I.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Allergology and Immunology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Поступила 16.12.2019

Отправлена на доработку 29.01.2020

Принята к печати 10.03.2020

Received 16.12.2019

Revision received 29.01.2020

Accepted 10.03.2020