

УДК 616.98: 579.841.93

DOI: 10.14427/jipai.2025.1.81

Детекция внеклеточной лейкоцитарной ДНК в брюшной полости привитых против бруцеллёза мышей после инъекции *Brucella abortus*

Т.П. Шмелькова, А.Л. Кравцов, Т.А. Малюкова, Ю.А. Попов

ФКУН «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб»» Роспотребнадзора, Саратов

Detection of extracellular leucocyte DNA in the abdominal cavity of mice vaccinated against brucellosis after injection of *Brucella abortus*

T.P. Shmel'kova, A.L. Kravtsov, T.A. Malyukova, Yu.A. Popov

FSSI "Russian Anti-Plague Institute "Microbe"" of the Rospotrebnadzor, Saratov, Russia

Аннотация

Цель – анализ реакции ядерного хроматина фагоцитов в брюшной полости интактных и привитых против бруцеллёза мышей в ответ на бруцеллы.

Методы. Иммунным и интактным мышам BALB/c внутрибрюшинно вводили *B. abortus* в дозах 10^3 КОЕ и 10^7 КОЕ. Через 4 ч проводили проточно-цитометрический анализ смывов из брюшной полости мышей на содержание ДНК фагоцитов и фрагментов внеклеточной ДНК (вкДНК) с визуализацией внеклеточных нейтрофильных ловушек (ВНЛ, Neutrophil Extracellular Traps – NETs) посредством флуоресцентной микроскопии.

Результаты. У иммунизированных против бруцеллёза мышей количество фагоцитов с активированным хроматином повышалось до 30%, а содержание фрагментов вкДНК – до 15% на обе дозы *B. abortus*.

Выводы. В брюшной полости привитых против бруцеллёза мышей в ответ на бруцеллы наблюдали процесс лейкоцитоза с образованием ВНЛ, которые могут инициировать IgG-обусловленные аллергические реакции.

Ключевые слова

Бруцеллёз, мыши BALB/c, фагоциты, внеклеточные нейтрофильные ловушки (ВНЛ, NETs).

Введение

Бруцеллёз является инфекционно-аллергическим заболеванием, при котором в различных тканях организма развивается воспалительная реакция, приводящая к поражению внутренних органов (сердца, сосудов, лёгких, печени, селезёнки), суставов и костей, нервной системы и органов мочеполовой системы. Многочисленные работы учёных показали, что клиника этого заболевания сводится к аллергическому воспалению, которое является важным фактором,

Summary

Aim – analysis of the reaction of nuclear chromatin of phagocytes in the abdominal cavity of intact mice and mice vaccinated against brucellosis in response to brucella.

Methods. Immune and intact BALB/c mice were intraperitoneally injected with *B. abortus* at doses of 10^3 CFU and 10^7 CFU. After 4 h, flow cytometric analysis of the mouse abdominal cavity swabs was performed to determine the presence of phagocyte DNA and extracellular DNA fragments (ecDNA) with visualization of neutrophil extracellular traps (NETs) using fluorescence microscopy.

Results. In mice immunized against brucellosis, the number of phagocytes with activated chromatin increased to 30%, and the content of ecDNA fragments – to 15% in response to both doses of *B. abortus*.

Conclusions. In the abdominal cavity of mice vaccinated against brucellosis, the process of leukocytolysis in response to brucella was observed with the formation of NETs, which can initiate IgG-mediated allergic reactions.

Keywords

Brucellosis, BALB/c mice, phagocytes, neutrophil extracellular traps (NETs).

ограничивающим распространение возбудителя из хронических очагов [1].

Отсутствие клинических симптомов бруцеллёза на ранних стадиях развития заболевания объясняют скрытой стратегией возбудителя – его неканоническими патоген-ассоциированными молекулярными паттернами, которые являются слабыми агонистами толл-подобных рецепторов клеток врождённого иммунитета. Было замечено, что бруцеллёз протекает без нейтрофилии и в органах-мишенях обычно присутствует неболь-

шое количество инфицированных нейтрофилов, несмотря на то, что нейтрофильные гранулоциты (НГ) легко поглощают бруцеллы в начале инфекции. При переходе заболевания в хроническую фазу у многих пациентов регистрируется нейтропения, свидетельствующая об активации процесса лизиса нейтрофилов в условиях *in vivo*. Barquero-Calvo E. et al (2015) считают [2], что этот феномен связан с токсическим эффектом липополисахарида (ЛПС) поглощённых нейтрофилами клеток *B. abortus*, но при таком объяснении неясно, почему лизис НГ активируется именно на хронической стадии болезни.

Взаимодействие бруцелл с НГ длительное время изучалось исключительно с точки зрения их способности выживать в нейтрофилах и повреждать их при фагоцитозе. Активирующий эффект *B. abortus* на НГ, наделяющий эти клетки врождённого иммунитета потенциальной ролью в повреждении тканей различных органов, до сих пор остаётся малоизученным [3,4]. Согласно современным представлениям НГ осуществляют киллинг бактерий не только с помощью фагоцитоза. Для антибактериальной защиты они используют стратегию внеклеточной антителозависимой цитотоксичности (бактерицидности) – нетоз, играющую важную роль в повреждении эндотелия сосудов и соединительных тканей различных органов [5]. С точки зрения предотвращения в организме микробной диссеминации эта стратегия в 4-5 раз эффективнее фагоцитоза [6].

Установлено, что в иммунном (сенсibilизированном) организме нейтрофилы индуцируют IgG-обусловленные защитные аллергические реакции, альтернативные реакциям, развивающимся по классическому пути с участием IgE, тучных клеток и базофилов. Медиаторами аллергического воспаления в этом случае являются не гистамин и триптаза тучных клеток, а эластаза нейтрофилов, фактор активации тромбоцитов и нейтрофилов [7,8]. ДНК-сети внеклеточных нейтрофильных ловушек (ВНЛ, Neutrophil Extracellular Traps – NETs), декорированные гистонами, лейкоцитарными протеазами и многими другими бактерицидными катионными белками, обладают выраженными провоспалительными свойствами и являются ключевым звеном в развитии индуцируемого нейтрофилами воспаления при хронических инфекционно-аллергических и аутоиммунных заболеваниях [7], например, при постковидном синдроме [9]. Отсутствие публикаций, посвящённых изучению при бруцеллёзе способности иммунных комплексов запускать процесс аутолиза нейтрофилов (NETosis) с высвобождением крупных

фрагментов лейкоцитарной ДНК во внеклеточное пространство, определяет актуальность и потенциальную практическую значимость исследований в этом направлении.

Цель работы. Сравнительный анализ реакции ядерного хроматина фагоцитов и относительного содержания фрагментов вкДНК в брюшной полости интактных и привитых против бруцеллёза мышей в ответ на внутрибрюшинную инъекцию клеток *B. abortus*.

Материалы и методы

Мышей BALB/c иммунизировали вакцинным штаммом *B. abortus* 19 ВА из расчёта 10^5 КОЕ/мышь. Через 3 недели иммунным и интактным животным внутрибрюшинно вводили живые клетки *B. abortus* 19 ВА в дозах 10^3 КОЕ и 10^7 КОЕ в объёме 0,5 мл. В качестве объекта сравнения в тех же группах мышей использовали живые клетки штамма *Escherichia coli* ATCC 25922 в дозе 10^7 КОЕ. Через 4 ч мышей умерщвляли и с помощью фосфатно-солевого буфера (рН 7,4) готовили смывы клеток брюшной полости (лимфоцитов и фагоцитов), содержащие в случае лейкоцитоза фрагменты внеклеточной лейкоцитарной ДНК и другие продукты распада лейкоцитов. Относительное содержание фагоцитов определяли в смывах по показателю бокового светорассеяния методом проточной цитометрии [10].

Для детекции в брюшной полости фрагментов вкДНК применяли проточно-цитофлуориметрический анализ оценки состояния ядерного хроматина нейтрофилов, окрашенных раствором пропидия йодида (PI) непосредственно в нативном материале согласно разработанному нами способу [11]. Применительно к смывам из брюшной полости этот способ имел небольшую модификацию: к 50 мкл исследуемого материала добавляли 10 мкл раствора ДНК красителя (50 мкг PI /мл фосфатно-солевого буфера рН 7,4) и после перемешивания инкубировали в течение 15 мин при комнатной температуре, чтобы флуорохром связался с фрагментами вкДНК. Затем к исследуемому образцу добавляли 1 мл разбавленного в 10 раз лизирующего эритроциты и фиксирующего лейкоциты раствора (BD FACS Lysing Solution), содержащего смесь 3% диэтиленгликоля, 1% формальдегида и 0,35% метанола, чтобы цитоплазматические мембраны фиксированных лейкоцитов стали проницаемыми для молекул PI, вступающих во взаимодействие с внутриклеточной ДНК ядерного хроматина лейкоцитов. После 20-минутной экспозиции при комнатной температуре измеряли интенсивность ДНК флу-

оресценции клеток и фрагментов вкДНК непосредственно в растворе BD FACS Lysing Solution [11] по аналогии с процедурой измерения флуоресценции при иммунофенотипировании лейкоцитов по Lyze/No Wash протоколу [12].

Для измерения в потоке интенсивности свечения и ДНК-флуоресценции больших статистических выборок отдельных лейкоцитов и продуктов клеточного распада использовали проточный цитофлуориметр «DakoCytomation» (Дания) с программным обеспечением «Summit v.4.3 Built 2445». ДНК-анализ для обеспечения высокой разрешающей способности проводился в логарифмическом режиме измерения интенсивности ДНК-флуоресценции [13].

Визуализацию нейтрофильных ловушек проводили с использованием флуоресцентного микроскопа ECLIPSE 80i (Nikon, Япония). Клетки перитонеального экссудата мышей в фиксированных мазках окрашивали PI из расчёта 50 мкг/мл с последующим выдерживанием в темноте при комнатной температуре 2 мин. Просмотр окрашенных мазков осуществляли при следующих длинах волн: возбуждение – 535 нм, эмиссия – 617 нм. Внеклеточная ДНК представлена тонкими нитями, занимающими пространство, как минимум в 2-3 раза превосходящее диаметр нейтрофила.

Для подтверждения наличия жизнеспособных бактерий после внутрибрюшинной инъекции делали высевы смывов из брюшной полости на плотные питательные среды – бруцеллагар, рН 6,9 (ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии», Оболенск) и агар Хоттингера, рН 7,4 (ФКУН «Российский противочумный институт «Микроб») для бруцелл и кишечной палочки соответственно. Принадлежность выделенных бактерий к *B. abortus* или *E. coli* определяли по морфологии колоний, отношению к окраске по Граму и морфологии клеток в мазках.

Исследования проводили в 3-х повторах, n=8. Статистическую обработку результатов проводили с использованием критерия t Стьюдента. Данные представляли в виде средней арифметической величины (M) и ошибки средней арифметической ($\pm m$). Значение $p < 0,05$ считали статистически значимым.

Результаты и обсуждение

В ответ на внутрибрюшинную инъекцию живых клеток *B. abortus* регистрировали выраженные различия в реакции фагоцитов брюшной полости у иммунных и интактных лабораторных

животных. Наглядно эти различия иллюстрируют характерные цитограммы и ДНК-гистограммы (рис. 1). У иммунного животного через 4 ч после инъекции *B. abortus* в брюшной полости в 2,5 раза меньше фагоцитов (цитограмма А, доля клеток в регионе R1 – 26,72%), чем у интактного (цитограмма В, в R1 – 66,98%). При этом большая часть фагоцитов иммунного животного имеет функционально активированный ядерный хроматин (пик справа на ДНК-гистограмме А1, регион R4 – 61,67%), способный аккумулировать большое количество молекул PI (Mean для R4 – 197,75 условных единиц интенсивности ДНК-флуоресценции), такой активации сопутствует появление в брюшной полости фрагментов вкДНК, обладающих после окраски PI сравнительно слабой интенсивностью ДНК-флуоресценции (регион R5 на гистограмме А1 – 12,68%).

Хроматин подавляющего числа фагоцитов в брюшной полости интактного животного в ответ на *B. abortus* не активирован (пик в регионе R3 на ДНК-гистограмме В1 – 90,27%, Mean для R3 – 52,35 у.е.) и доля сигналов от фрагментов вкДНК в этом случае всего 0,59% (в R4 на В1). Активацию ядерного хроматина фагоцитов в брюшной полости иммунизированных мышей с высвобождением вкДНК во внеклеточное пространство вызывали клетки *B. abortus*, но не клетки *E. coli* (смотри рис. С, С1). По результатам статистической обработки экспериментальных данных, полученных по иммунным и интактным лабораторным животным, специфическая реакция клеток врождённого иммунитета брюшной полости в ответ на дозу 10^3 КОЕ *B. abortus* была не менее интенсивной, чем в ответ на дозу 10^7 КОЕ (табл. 1).

В норме доля НГ в брюшной полости интактных мышей линии BALB/c не более 1%. Основными фагоцитами данной локализации являются резидентные макрофаги [14], количество которых в суммарной популяции лейкоцитов в этом случае около 30%. Остальные клетки – лимфоциты [10]. Через 4 ч после внутрибрюшинной инъекции интактным мышам *E. coli* к месту внедрения инфекционного агента в большом количестве мигрируют из кровяного русла нейтрофилы, которые становятся в этот срок основными фагоцитами брюшной полости. По данным Landoni et al. [15], за счёт НГ существенно повышалось относительное содержание фагоцитов, поглощающих и обезвреживающих бактерии *in vivo* с помощью фагоцитоза, но механизм нетоза в интактном организме не функционировал. Однако процесс секреции ДНК-сетей NETs, сопутствующий аутолизу активированных НГ (не-

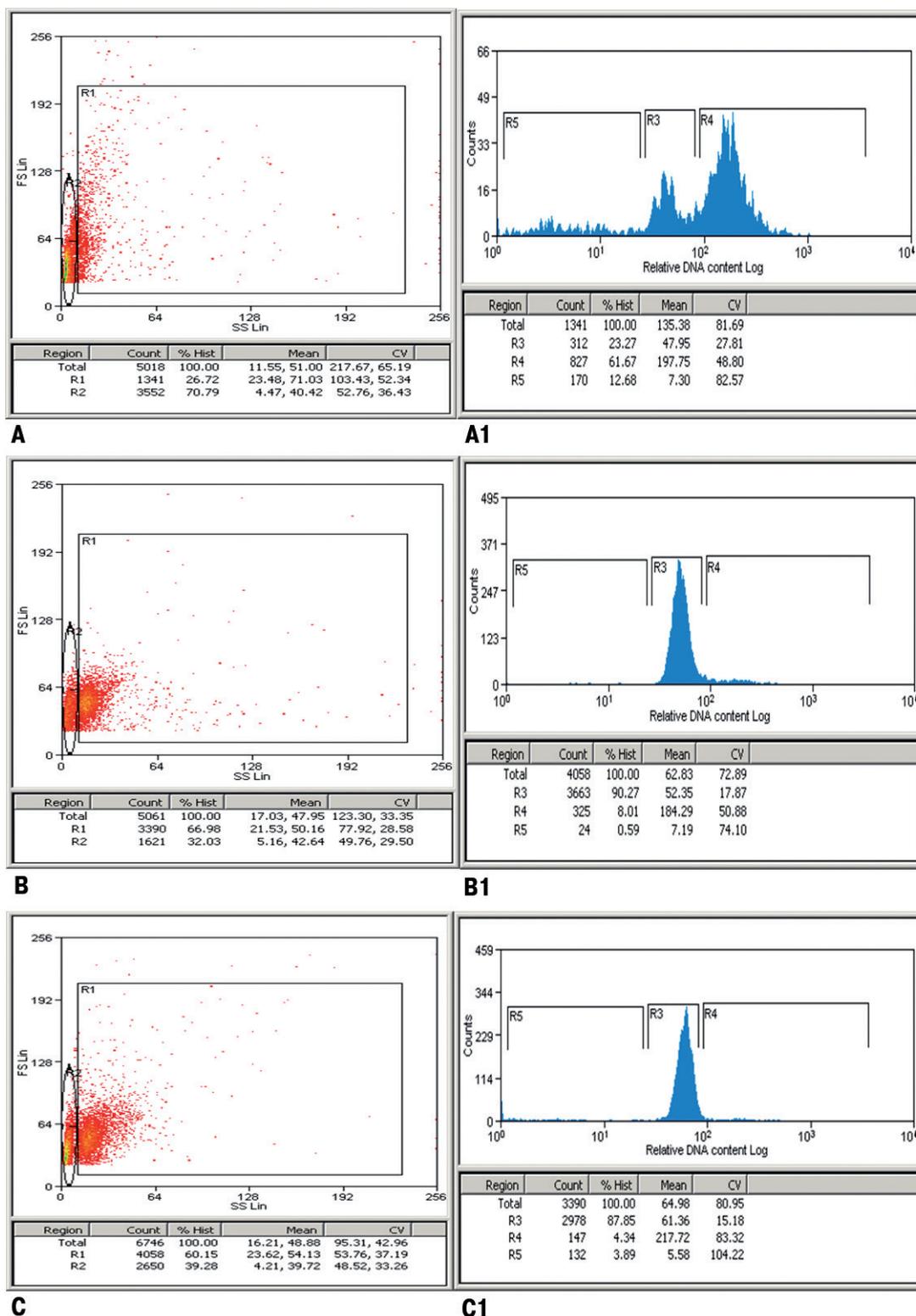


Рис. 1. Появление фрагментов вкДНК в брюшной полости привитых против бруцеллёза мышей при выраженной активации (деконденсации) ядерного хроматина нейтрофилов, индуцированной *in vivo* внутрибрюшинной инъекцией *B. abortus*

Примечание. Цитограммы А, В, С – это распределения клеток брюшной полости по объёму (малоугловому светорассеянию – FS) и степени внутриклеточной гранулярности (боковому светорассеянию – SS). Регионы R1 и R2 на цитограммах соответствуют фагоцитам и лимфоцитам, а доля клеток в каждом из регионов (% Hist) приводится в таблице под каждой цитограммой. Для трёх представленных цитограмм показаны (справа) соответствующие им ДНК-гистограммы A1, B1, C1, отражающие характер распределения отдельных фагоцитов и продуктов распада фагоцитов в брюшной полости по интенсивности ДНК-флуоресценции в условных единицах (каналах цитометра). Гистограммы были получены путём гейтирования по региону фагоцитов R1 на цитограммах. Регионы на ДНК-гистограммах соответствуют неактивированным фагоцитам (R3), активированным фагоцитам с деконденсированным ядерным хроматином, accumulating в ядрах большее количество молекул Р1 (R4), и фрагментам вкДНК (R5). Представленные на рисунке результаты получены через 4 ч после инъекции *B. abortus* иммунному животному (А, А1) и интактному животному (В, В1) в одинаковой дозе 10^7 м.к., а также после инъекции иммунному животному той же дозы клеток *E. coli* (С, С1).

Таблица 1. Содержание фагоцитов и фрагментов вкДНК в брюшной полости привитых бруцеллёзной вакциной мышей через 4 ч после внутрибрюшинной инъекции *B. abortus*

Группа мышей	Вид бактерий	Доза, КОЕ	Доля фагоцитов, %	Фрагменты вкДНК, %	Активированные нейтрофилы, %	Mean, у.е.
Инт/Int	<i>E. coli</i>	10 ⁷	50,0±2,7	2,1±0,6	6,2±1,1	188
Инт/Int	<i>B. abortus</i>	10 ⁷	60,0±8,7	3,8±0,8	3,2±0,8	294
Инт/Int	<i>B. abortus</i>	10 ³	58,4±9,1	0,65±0,2	6,2±2,0	290
Вак/Vac	<i>E. coli</i>	10 ⁷	64,3±3,3	0,92±0,3	6,1±1,5	222
Вак/Vac	<i>B. abortus</i>	10 ⁷	20,8*±4,9	10,9*±2,4	31,6*±8,6	215
Вак/Vac	<i>B. abortus</i>	10 ³	25,7*±6,3	15,3*±5,9	27,7*±8,1	230

Примечание. Инт/Int – интактные (неиммунизированные) мыши; Вак/Vac – иммунизированные бруцеллёзной вакциной мыши; Mean – средний уровень интенсивности ДНК-флуоресценции в условных единицах флуоресценции (каналах цитометра); * – достоверные различия в группах вакцинированных и интактных мышей.

тозу), запускался к 4 ч в брюшной полости мышей линии BALB/c, приобретших толерантность к ЛПС *E. coli* после длительной внутривенной иммунизации их малыми дозами данного антигена, что обеспечивало повышенную эффективность обезвреживания клеток *E. coli* в организме иммунных (сенсibilизированных) животных.

В мазках перитонеального экссудата мышей, иммунизированных против бруцеллёза, наблюдали образование ДНК-сетей NETs (рис. 2).

Высевы смывов из брюшной полости контрольных мышей (неиммунизированных и без 4-часовых инъекций) были отрицательными, что говорит об изначальной стерильности исследуемого материала. Через 4 часа после внутрибрюшинных инъекций отмечали специфический рост бактерий во всех пробах смывов вакцинированных мышей после инъекции *B. abortus* в дозе 10⁷ КОЕ и в 50% проб при введении *B. abortus* в дозе 10³ КОЕ, что свидетельствовало о дозозависимом выведении бруцелл из организма.

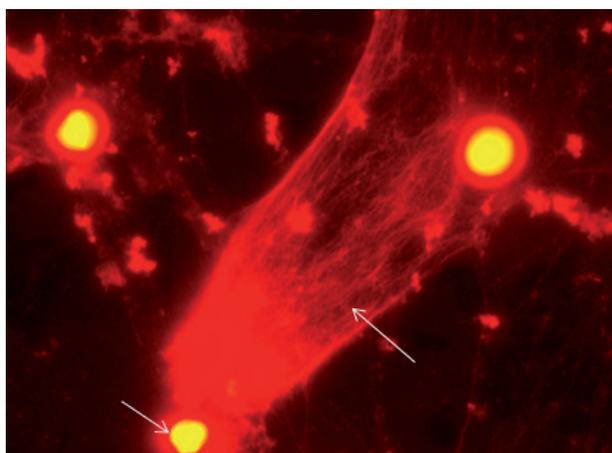


Рис. 2. Фотография внеклеточной нейтрофильной ловушки перитонеального экссудата мыши, вакцинированной против бруцеллёза, после 4-часовой инъекции клеток *B. abortus* 19 VA

Примечание. Стрелками обозначены активированный нейтрофил и его ДНК-нити.

Поскольку ЛПС *B. abortus* (Vr-ЛПС) не разрушается внутри фагоцитов и циркулирует в организме в течение месяцев, он может оказывать *in vivo* активирующий праймирующий эффект на функцию НГ. При иммунизации животных живой бруцеллёзной вакциной последствия стимулирующего воздействия Vr-ЛПС на НГ могут быть такими же, как и при длительном внутривенном введении малых доз ЛПС *E. coli* [2]. Зарегистрированный в настоящей работе повышенный уровень аккумуляции красителя PI в ядрах фагоцитов брюшной полости иммунизированных мышей в ответ на внутрибрюшинную инъекцию живых клеток *B. abortus*, вероятно, связан с характерной для нетоза деконденсацией ядерного хроматина в активированных НГ. Изменениям в ядерном хроматине НГ сопутствовал процесс секреции фрагментов вкДНК фагоцитов во внеклеточное пространство, обусловленный лизисом НГ в брюшной полости, где в 3 раза снижалось количество фагоцитов, в отличие от клеточных образцов, полученных от животных исследованных групп сравнения (табл. 1).

Специфичность реакции аутолиза НГ иммунного организма в ответ на бруцеллы указывает на возможную зависимость этой реакции от IgG антител к Vr-ЛПС или IgG антител к каким-либо другим специфическим антигенам *B. abortus*. Эти антигены, учитывая известную способность липопротеинов возбудителя бруцеллёза оказывать стимулирующее воздействие на функцию НГ [4], ещё предстоит идентифицировать и исследовать. Кроме того, в развитии хронического воспаления при инфекциях могут участвовать IgG-обусловленные аллергические реакции, запускаемые (или модулируемые) аутоантителами к продуктам распада нейтрофилов, входящим в состав NETs (антиядерные и антигистоновые антитела, антитела к эластазе, миелопероксидазе и др.). Остаточное воспаление и аутоиммунный

рецидив с ревматоидным артритом, артромиалгией и другими последствиями длительного выздоровления в настоящее время описаны для инфекций, вызываемых вирусами SARS-CoV-2, Эбола, денге и Западного Нила. Интригующее сходство этих инфекций заключается в том, что их возбудители запускают иммунопатогенез, связанный с активацией процессов гибели и лизиса нейтрофилов, а также с высвобождением ДНК-сетей NETs во внеклеточное пространство [9].

У больных бруцеллёзом внутривенное введение бруцеллёзной вакцины в дозах, начиная с 10^5 КОЕ, вызывает общую реакцию, которая начинается через 6 ч, проявляется ознобом, повышением температуры и усилением болей в очагах поражения на фоне сдвигов со стороны картины крови [1]. Такая общая реакция в ответ на внутривенное введение специфического антигена характерна, как известно,

для IgG-обусловленной анафилаксии, связанной с активацией секреторной функции нейтрофилов [8] и играющей существенную роль в развитии инфекционно-аллергического воспаления [7]. В том числе, согласно нашим данным, и при бруцеллёзе.

Выводы

В брюшной полости привитых против бруцеллёза мышей в ответ на бруцеллы наблюдали процесс лейкоцитоза с образованием ВНЛ.

На основании полученных в работе экспериментальных данных предлагается гипотеза о том, что в развитии хронического воспаления при бруцеллёзе важную роль играет IgG-обусловленная аллергическая реакция, связанная с индуцируемыми иммунными комплексами нетозом, с высвобождением лейкоцитарных ДНК-сетей NETs во внеклеточное пространство.

Литература

1. Беклемишев Н.Д., Суходоева Г.С. Аллергия к микробам в клинике и эксперименте. М.: Медицина, 1975.
2. Barquero-Calvo E., Mora-Carrión R, Arce-Gorvel V. et al. *Brucella abortus* induces the premature death of human neutrophils through the action of its lipopolysaccharide. PLOS Pathogens. 2015;11(5):e1004853. doi:10.1371/journal.ppat.1004853.
3. Moreno E., Barquero-Calvo E. The role of neutrophils in brucellosis. Microbiology and Molecular Biology Reviews. 2020;84(4):e00048-20. doi:10.1128/mmr.00048-20.
4. Zwerdling A., Delpino M.V., Pasquevich K.A., et al. *Brucella abortus* activates human neutrophils. Microbes and Infection. 2009;11(6-7):689-697. doi:10.1016/j.micinf.2009.04.010.
5. Андрюков Б.Г., Сомова Л.М., Дробот Е.И., и др. Защитные стратегии нейтрофильных гранулоцитов от патогенных бактерий. Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2017;1(68):4-18. doi:10.5281/zenodo.345606.
6. McDonald B., Urrutia R., Yipp B.G., et al. Intravascular neutrophil extracellular traps capture bacteria from bloodstream during sepsis. Cell Host Microbe. 2012;12(3):324-333. doi:10.1016/j.chom.2012.06.011.
7. Grenger V., Peyneau M., Chollet-Martin S., et al. Neutrophil extracellular traps in autoimmunity and allergy: immune complexes at work. Front Immunol. 2019;10:2824. doi:10.3389/fimmu.2019.02824.
8. Jönsson F, Mancardi D.A., Kita Y. et al. Mouse and human neutrophils induce anaphylaxis. J. Clin. Invest. 2011;121(4):1484-1496. doi:10.1172/JCI.145232.
9. Sawadogo S.A., Dighero-Kemp B., Ouédraogo D.D., et al. How NETosis could drive "Post-COVID-19 syndrome" among survivors. Immunol Lett. 2020;228:35-37. doi:10.1016/j.imlet.2020.09.005.
10. Кожевников В.А., Курылина А.Ф., Кравцов А.Л., и др. Проточное-цитометрическое исследование показателей светорассеяния в неоднородных популяциях клеток иммунной системы мышей, иммунизированных капсульным антигеном Ф1 чумного микроба. Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология. 2017;17(4):446-451. doi:10.18500/1816-9775-2017-17-4-446-451.
11. Патент №2815709 Российская Федерация, МПК G01N 33/50 (2006.01), G01N 33/577 (2006.01). Способ детекции внеклеточной ДНК в цельной периферической крови с использованием проточной цитофлуориметрии: №2022133755; заявл. 21.12.2022; опубликовано 20.03.2024 / А.Л. Кравцов, С.А. Бугоркова, С.Н. Ключева и соавт.; заявитель ФКУН «Российский противочумный институт «Микроб»» Роспотребнадзора.
12. Vera E.J., Chew Y.V., Nicholson L., et al. Standardization of flow cytometry for whole blood immunophenotyping of islet transplant and transplant clinical trial recipients. PLoS One. 2019;14(5):e0217163. doi:10.1371/journal.pone.0217163.
13. Кравцов А.Л., Ключева С.Н., Щуковская Т.Н., и др. Эффект иммуномодуляторов и противотуляремийной вакцинации на апоптоз и лизис спленоцитов, взаимодействующих in vitro с тулярином. Проблемы особо опасных инфекций. 2017;3:90-94. doi:10.21055/0370-1069-2017-3-90-94.
14. Huang C., Friend D.S., Qiu W.-T., et al. Induction of a selective and persistent extravasation of neutrophils into peritoneal cavity by tryptase mouse mast cell protease 6. J. Immunology. 1998;160(4):1910-1919. doi:10.4049/jimmunol.160.4.1910.
15. Landoni V.I., Chiarella P., Martire-Greco D., et al. Tolerance to lipopolysaccharide promotes an enhanced neutrophil extracellular traps formation leading to a more efficient bacterial clearance in mice. Clinical and Experimental Immunology. 2012;168:153-163. doi:10.1111/j.1365-2249.2012.04560.x.

Сведения об авторах

Шмелькова Татьяна Петровна – к.б.н., старший научный сотрудник отдела образовательных программ и подготовки специалистов ФКУН «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб»» Роспотребнадзора. E-mail: training@microbe.ru. ORCID: 0000-0001-5891-6028, SPIN-код: 6242-2174, Author ID: 163738.
Кравцов Александр Леонидович – д.б.н., ведущий научный сотрудник отдела иммунологии ФКУН «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб»» Роспотребнадзора. E-mail: rusrapi@microbe.ru. ORCID: 0000-0002-9016-6578, SPIN-код: 4525-7209, Author ID: 139240.
Малюкова Татьяна Анатольевна – к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела образовательных программ и подготовки специалистов ФКУН «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб»» Роспотребнадзора. E-mail: training@microbe.ru. ORCID: 0000-0002-5629-4111, SPIN-код: 9328-4297, Author ID: 164536.
Попов Юрий Алексеевич – д.б.н., главный научный сотрудник отдела образовательных программ и подготовки специалистов ФКУН «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб»» Роспотребнадзора. E-mail: training@microbe.ru. ORCID: 0000-0001-7641-633, SPIN-код: 6592-1057, Author ID: 84812.

Поступила 23.01.2025.