

Оценка нетозобразующей способности нейтрофилов у пациентов с язвенным колитом

М. А. Ливзан¹, Г. Р. Бикбавова¹, Д. Г. Новиков¹, А. Н. Золотов¹, Н. А. Кириченко¹,
П. О. Пахтусова¹, Л. В. Михалева²

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

²БУЗ Омской области «Областная клиническая больница», г. Омск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Определить нетозобразующую способность нейтрофилов у пациентов с язвенным колитом (ЯК).

Материалы и методы. В исследование включено 10 пациентов с ЯК (исследуемая группа), контрольную группу составили 22 здоровых добровольца сопоставимого возраста с исследуемой группой. Все пациенты с ЯК получали терапию согласно клиническим рекомендациям. Определяли нетозобразующую способность изолированной фракции нейтрофилов *in vitro* в обеих группах, используя оригинальную методику, разработанную членами авторского коллектива (патент на изобретение № 2768152 С 1 от 23.03.2022. Заявка № 2021129097 от 06.10.2021).

Результаты. У пациентов с ЯК после 15 минут стимуляции пробиотиком *in vitro* наблюдалось статистически значимое увеличение клеток раннего нетоза ($p < 0,010$), облаковидных ловушек ($p < 0,001$) и нитевидных НВЛ ($p < 0,001$) в сравнении с контрольной группой. Коэффициент захвата бактерий нейтрофильными ловушками у пациентов с ЯК был статистически значимо ниже показателей, наблюдавшихся в контроле ($p < 0,010$).

Заключение. Все выявленные особенности нетозобразующей способности нейтрофилов у пациентов с ЯК могут свидетельствовать об изменении реактивности гранулоцитов, вероятно, под влиянием цитокинов и (или) вследствие терапевтического вмешательства. Формируемые нейтрофильные ловушки обладали меньшими защитными эффектами и, вероятно, большими повреждающими эффектами. Изучение влияния роли нетоза на течение и прогноз ЯК является перспективным исследовательским направлением.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: язвенный колит, нейтрофильные внеклеточные ловушки, нетоз.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Assessment of neutrophil NETs-forming activity in patients with ulcerative colitis

М. А. Livzan¹, G. R. Bikbavova¹, D. G. Novikov¹, A. N. Zolotov¹, N. A. Kirichenko¹,
P. O. Pakhtusova¹, L. V. Mikhaleva²

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia

²Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia

SUMMARY

The aim of the study. To determine the non-tossing capacity of neutrophils in patients with ulcerative colitis (UC).

Materials and methods. Ten patients with UC (study group) were included in the study; the control group consisted of 22 healthy volunteers of comparable age to the study group. All patients with UC received treatment according to clinical guidelines. We determined the non-tumor-forming ability of the isolated neutrophil fraction *in vitro* in both groups using an original technique developed by members of the authors' team (Invention Patent No. 2768152 C 1; dated 23.03.2022. Application No. 2021129097 dated 06.10.2021).

Results. In patients with UC, after 15 minutes of *in vitro* stimulation with probiotic, there was a statistically significant increase in early netosis cells ($p < 0,010$), cloud-like traps ($p < 0,001$) and filamentous NVLs ($p < 0,001$) compared with the control group. Bacterial uptake rate by neutrophil traps in UC patients was statistically significantly lower than in controls ($p < 0,010$).

Conclusions. All identified features of neutrophils non-trapping capacity in UC patients may indicate changes in granulocyte reactivity, probably, under the influence of cytokines and/or due to therapeutic intervention. The neutrophil traps formed had fewer protective effects and probably more damaging effects. Studying the influence of the role of netosis on the course and prognosis of UC is a promising research area.

KEYWORDS: ulcerative colitis, neutrophil extracellular traps, netosis.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Язвенный колит (ЯК) – это хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание, которое приводит к структурным повреждениям толстой кишки. Характерными особенностями ЯК являются рецидивирующее течение, развитие острых осложнений и возможность малигнизации [1, 2]. Этиология ЯК остается неясной, современная парадигма предполагает, что генетическая предрасположенность и факторы окружающей среды играют роль в запуске неадекватного иммунного ответа слизистой оболочки, что приводит к воспалению толстой

кишки [3]. С другой стороны, важную роль в развитии ЯК играет микрофлора кишечника, а современный образ жизни оказывает существенное влияние на микробиологическое равновесие кишки [4]. Социальная значимость этого заболевания обусловлена необходимостью проведения постоянной дорогостоящей длительной, часто пожизненной, терапии, высоким риском инвалидизации, трудоспособным возрастом больных [5]. Хронический воспалительный ответ при ЯК связан с повреждением слизистой оболочки кишки и повышенной проницаемостью

кишечного эпителия, что способствует беспрепятственной транслокации пищевых антигенов и микроорганизмов в *lamina propria* и, следовательно, массовому привлечению нейтрофилов [3, 6]. Нейтрофилы поддерживают воспалительный процесс, во-первых, нарушая барьерную функцию эпителия, во-вторых, повреждая ткани активными формами кислорода и протеолитическими ферментами и, в-третьих, высвобождая медиаторы воспаления [7, 8]. Степень инфильтрации нейтрофилами слизистой оболочки кишки определяет тяжесть клинических проявлений, эндоскопической картины и системные проявления воспаления, положительно коррелируя с наличием язвенного колита [9, 10]. Участие нейтрофилов в воспалении заключается в распознавании патогена, его фагоцитировании, уничтожении при участии активных форм кислорода, высвобождении из гранул протеолитических ферментов и высвобождении нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ). Данный процесс получил название «нетоз» (*англ.* neutrophil extracellular traps, NETs). НВЛ – это паутинообразные структуры, выступающие из мембраны активированных нейтрофилов, состоящие из деконденсированных нитей ДНК, к которым фиксированы содержимое гранул (миелопероксидаза, нейтрофильная эластаза, дефензины и др.) [11, 12]. С одной стороны, НВЛ, являясь важным элементом неспецифической резистентности, эффективно задерживают и уничтожают микроорганизмы. Однако с другой – НВЛ при избыточном формировании способны повреждать ткани макроорганизма, способствуя прогрессированию воспалительного процесса [13, 14]. Поэтому, на наш взгляд, изучение возможного участия НВЛ в развитии ВЗК является достаточно актуальным, а в дальнейшем позволит рассматривать этот процесс в качестве одного из маркеров тяжести воспалительного процесса, прогностического маркера и для оценки эффективности лечебных мероприятий.

Цель исследования: определить нетозобразующую способность нейтрофилов у пациентов с язвенным колитом (ЯК).

Материалы и методы

В исследование включено 10 пациентов с ЯК (5 мужчин и 5 женщин) в возрасте от 21 до 51 года. Медиана возраста на момент проведения исследования составила 35,0 года (29,0; 45,0). Диагноз ЯК установлен на основании клинических проявлений, характерных эндоскопических и гистологических изменений толстой кишки согласно клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению ЯК [15]. Тотальное поражение отмечалось у 7 (70%) пациентов, левостороннее – у 3 (30%) больных ЯК. Хроническое рецидивирующее течение заболевания – у 3 (30%) пациентов, хроническое непрерывно-рецидивирующее течение – у 5 (50%) больных, острое течение – у 2 (20%) пациентов. Все больные получали терапию согласно клиническим рекомендациям [15] в зависимости от степени тяжести, локализации и характера течения заболевания: 10 пациентов принимали препараты 5-аминосалициловой кислоты в пероральной форме и ректально

в виде свечей, 2 (20%) больных – системные глюкокортикоиды в пероральной и ректальной формах (дозировка рассчитывалась в зависимости от степени тяжести атаки заболевания), 8 больных получали азатиоприн более 3 месяцев (дозировка рассчитывалась в зависимости от массы тела), 5 (50%) пациентов находились на генно-инженерной терапии. Критерии исключения: сопутствующая патология как в стадии обострения, так и в ремиссии заболевания, инфекционные заболевания за 2 месяца до и на момент проведения исследования, первичные иммунодефициты, возраст до 18 лет.

Контрольная группа представлена 22 здоровыми добровольцами, сопоставимыми по возрасту (медиана возраста – 38,0 года [21,0; 43,0]) и полу (12 мужчин и 10 женщин) с группой больных ЯК.

Все участники исследования дали письменное информированное согласие перед участием. Процедуры, выполненные в ходе исследования, соответствовали Хельсинкской декларации 1964 года и более поздними поправкам к ней.

Исследование нетозобразующей способности нейтрофилов здоровых добровольцев и пациентов с ЯК проводили в центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. Для исследования использовали образцы гепаринизированной венозной крови, исследуя ее не позднее 30 мин с момента взятия образца. Для взятия крови использовали стандартные вакуумные пробирки и принадлежности к ним. Взятие крови проводили натощак, при условии предшествующего 10-часового голодания, отсутствия чрезмерных физических нагрузок накануне исследования. Лейкоциты выделяли из образцов цельной крови после центрифугирования в двойном градиенте плотности фикола-верографина (плотность равна 1,077 и 1,105 соответственно). Для анализа НВЛ использовали оригинальную методику, разработанную членами авторского коллектива ЦНИЛ [16]. Исследовали интактные нейтрофильные лейкоциты, которые инкубировались в течение 15 мин без пробиотика, и подвергнутые инкубации с пробиотиком в течение 15 мин при 37 °С. Для стимуляции нетоза использовался препарат, содержащий смесь *Lactobacillus (L.) reutri*, *L. acidophilus*, *L. rhamnosis* и *Bifidobacterium longum*. После инкубации нейтрофилы наносили на обезжиренное предметное стекло и инкубировали с моноклональными антителами к CD 15, меченными FITC (Dako-Agilent, США). Также препарат окрашивали ДНК-интеркалирующим красителем йодид пропидия. Готовили препарат «раздавленная капля». Результат оценивали при помощи люминесцентного микроскопа «Микмед-2» вар. 11 (ЛОМО, Россия) используя комбинацию светофильтров, соответствующую спектрам поглощения и испускания флуоресцентных красителей. Подсчитывали процентное содержание в препарате интактных нейтрофильных гранулоцитов (клетки с прокрашенной цитолеммой, но без прокрашенного ядра) (*рис. 1а*); слабо-активированные клетки с поверхностными структурами ярко-зеленого цвета (CD 15-FITC) и слабопрокрашенным красным ядром (окрашено йодидом пропидия) (*рис. 1б*); активированные клетки с поверхностными структурами ярко-зеленого цвета и красно-оранжевым ядром, не достигающим

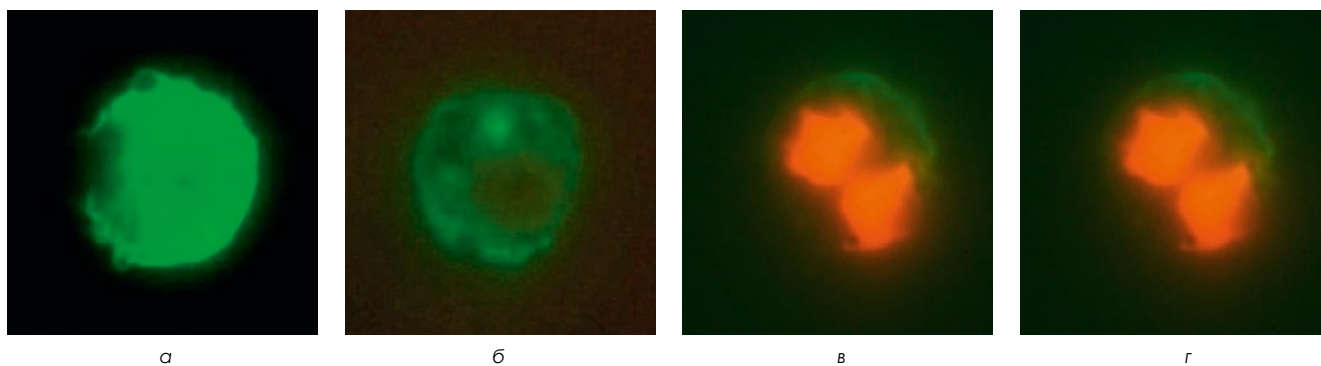


Рисунок 1. Интактные нейтрофилы (а). Нейтрофилы разной степени активации: гипоактивированные нейтрофилы (б), активированные нейтрофилы (в), гиперактивированные нейтрофилы (г).

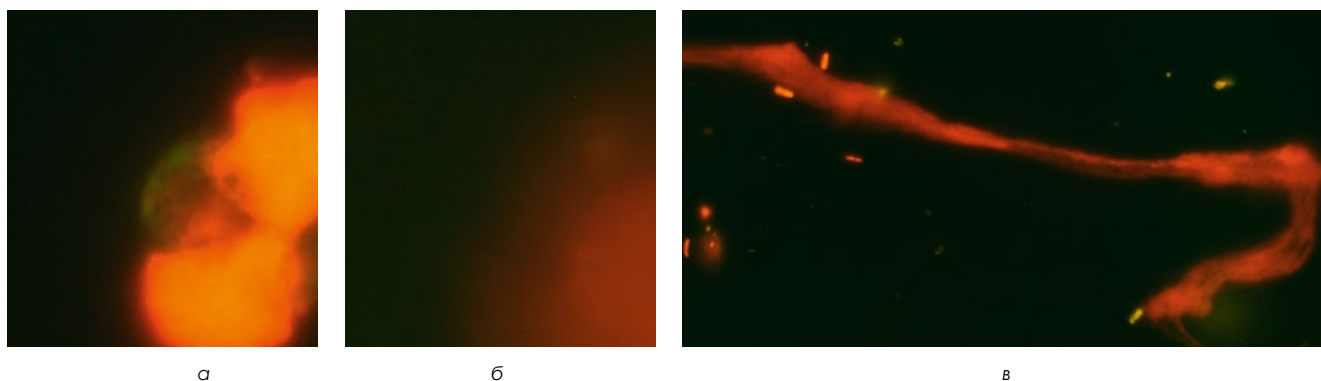


Рисунок 2. Ранний нетоз (а), облаковидные НВЛ (б), нитевидные НВЛ (в).

границы цитолеммы (рис. 1 в); гиперактивированные клетки – поверхностными структурами ярко-зеленого цвета и увеличенным в размере красно-оранжевым ядром, достигающим границы цитолеммы (рис. 1 г); клеток раннего нетоза – гиперактивированные клетки с начальными признаками нетоза с поверхностными структурами ярко-зеленого цвета и увеличенным в размере красно-оранжевым ядром с визуализируемым выходом ядерного вещества хотя бы в одной локации, но не окружающим клетку со всех сторон (рис. 2 а), облаковидных НВЛ (рис. 2 б) (неструктурированная ДНК располагалась вокруг нейтрофила) и нитевидных НВЛ ловушка с сетчатой структурой, превышающая размер нейтрофила в несколько раз (рис. 2 в).

Для статистической обработки данных использовалась программа Statistica 6.0. Проверку на нормальность распределения количественных переменных проводили с использованием теста Шапиро – Уилка (W). Количественные данные представлены в формате медианы (Медиана) и межквартильного размаха (25–75%). При сравнении двух независимых групп наблюдений использовался U-тест Манна – Уитни. Статистически значимыми считали различия в сравниваемых группах при достигнутом уровне статистической значимости менее 0,050 ($p < 0,050$).

Результаты и обсуждение

Нейтрофилы контрольной и исследуемой групп после 15 минут инкубации с пробиотиком *in vitro* формировали внеклеточные ловушки. В препарате определялось статистически значимое увеличение содержания клеток раннего нетоза, облаковидных НВЛ и нитевидных НВЛ по отношению к исходным значениям как в контроле, так и в группе пациентов с ВЗК (табл. 2). Однако нейтрофилы,

выделенные из крови пациентов с ЖК, формировали статистически значимо больше облаковидных и нитевидных НВЛ, а также клеток раннего нетоза по отношению к аналогичным показателям, определявшимся в препарате здоровых добровольцев. Соответственно у пациентов с ЖК в препарате определяли статистически значимо более низкое процентное содержание интактных клеток по отношению к значениям, регистрировавшимся у здоровых добровольцев. Таким образом, нейтрофилы, выделенные из крови пациентов с ВЗК, продемонстрировали повышенную нетозобразующую способность.

Активность нетоза напрямую зависит от процесса цитруллинизации H3 гистона, играющего ключевую роль в процессе деконденсации хроматина, под влиянием фермента пептидил-аргинин деиминазы 4 типа (PAD-4). PAD-4, являясь важным участником в формировании НВЛ, оказывает вредное иммуномодулирующее действие, которое способствует прогрессированию воспалительного заболевания кишечника (ВЗК). В частности, при моделировании декстран сульфат натрий-индуцированного колита у мышей выявлена связь между экспрессией PAD-4 и повышенными уровнями мРНК липокалина-2, IL-1 β и TNF- α [14]. При моделировании TNBS-индуцированной болезни Крона на мышах (TNBS – 2,4,6-тринитробензолсульфоновая кислота) продемонстрировано, что повышенный уровень PAD-4 у животных способствовал повышению содержания в сыворотке крови воспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-17A и IFN- γ и снижению концентрации противовоспалительного цитокина IL-10 [17]. Следовательно, нетоз играет важную роль в регуляции иммунного ответа, стимулируя продукцию провоспалительных цитокинов, которые, в свою очередь, способствуют инфильтрации нейтрофилами слизистой оболочки кишечника,

Таблица 1

Нетозобразующая способность нейтрофилов пациентов контрольной группы и пациентов с ЯК после инкубации с 0,9% NaCl в течение 15 мин [Ме (LQ; HQ)]

Морфологические эквиваленты	Исследуемые группы			
	Контроль (исх.)	Контроль (физ. 15 мин)	ВЗК (исх.)	ВЗК (физ. 15 мин)
Интактные нейтрофилы	79,9 (70,4; 82,9)	77,3 (71,4; 84,4)	76,2 (71,1; 80,5)	75,4 (71,0; 80,9)
Гипоактивированные нейтрофилы	4,3 (3,8; 7,9)	4,9 (4,6; 8,0)	4,8 (3,8; 8,2)	5,5 (4,4; 6,3)
Активированные нейтрофилы	3,8 (2,9; 5,8)	4,0 (2,8; 5,5)	3,8 (2,8; 5,0)	4,7 (3,7; 5,7)
Гиперактивированные нейтрофилы	2,8 (2,5; 4,0)	3,0 (1,1; 4,5)	3,7 (2,0; 4,4)	3,1 (2,7; 4,7)
Ранний нетоз	2,5 (1,9; 2,9)	2,5 (2,1; 4,3)	3,8 (2,9; 3,9)	2,9 (2,6; 4,8)
Облаковидные НВЛ	1,9 (1,6; 2,2)	1,9 (1,1; 2,2)	2,4 (1,9; 3,5)	2,1 (1,9; 2,6)
Нитевидные НВЛ	3,8 (3,4; 4,1)	3,6 (2,9; 4,9)	4,7 (3,7; 5,2)	4,0 (3,8; 5,1)

Таблица 2

Нетозобразующая способность нейтрофилов пациентов контрольной группы и пациентов с ЯК после инкубации с пробиотиком в течение 15 мин [Ме (LQ; HQ)]

Морфологические эквиваленты	Исследуемые группы			
	Контроль (исх.)	Контроль (пробиотик, 15 мин)	ВЗК (исх.)	ВЗК (пробиотик, 15 мин)
Интактные нейтрофилы	79,9 (70,4; 82,9)	61,9 (58,6; 65,1)***	76,2 (71,1; 80,5)	41,9 (36,3; 45,7)*** ^^^
Гипоактивированные нейтрофилы	4,3 (3,8; 7,9)	6,7 (5,6; 10,7)	4,8 (3,8; 8,2)	3,1 (2,3; 3,8)^^^
Активированные нейтрофилы	3,8 (2,9; 5,8)	5,2 (4,4; 5,9)	3,8 (2,8; 5,0)	3,1 (2,5; 3,9)^^
Гиперактивированные нейтрофилы	2,8 (2,5; 4,0)	4,3 (3,8; 4,8)	3,7 (2,0; 4,4)	5,2 (4,4; 6,9)^^
Ранний нетоз	2,5 (1,9; 2,9)	5,2 (4,8; 5,8)***	3,8 (2,9; 3,9)	7,8 (6,2; 9,7)*** ^^
Облаковидные НВЛ	1,9 (1,6; 2,2)	5,3 (4,5; 6,6)***	2,4 (1,9; 3,5)	24,5 (22,7; 26,3)*** ^^^
Нитевидные НВЛ	3,8 (3,4; 4,1)	9,0 (8,4; 10,2)***	4,7 (3,7; 5,2)	15,1 (12,9; 15,9) *** ^^^
Коэффициент захвата		0,52 (0,39; 0,74)		0,31 (0,27; 0,35)^^

Примечание: *** – $p < 0,001$ в сравнении с исходными значениями; ^^^ – $p < 0,001$; ^^ – $p < 0,010$ в сравнении с показателями контрольной группы после 15 мин стимуляции пробиотиком.

что может привести к абсцессам крипт, образованию язв и другим нарушениям, связанным с ЯК. С другой стороны, цитокины могут способствовать продукции нейтрофилами продуктов арахидоновой кислоты – эйкозаноидов (простагландинов и лейкотриенов), что способствует повышению проницаемости мембраны нейтрофила для ионов кальция, участвующего в активации PAD-4 [18]. Наша оригинальная методика продемонстрировала повышение проницаемости мембраны нейтрофила в процессе его активации, что выразилось присутствием в препарате гипоактивированных, активированных и гиперактивированных форм нейтрофилов. Поскольку интактная цитолемма непроницаема для интеркалирующего красителя йодид пропидия, у интактных нейтрофилов контрастировалась только цитолемма за счет моноклональных антител к CD 15, меченных FITC. Однако при повышении проницаемости мембраны вследствие повышенной активности фосфолипазы A_2 интеркалирующий краситель проникает в цитоплазму и связывается с ДНК нейтрофила. По мере продолжения процесса активации наблюдается высвобождение деконденсированной ДНК из клетки, что выражается в появлении клеток раннего нетоза, облаковидных и нитевидных НВЛ.

Интересно отметить, что у пациентов с ЯК соотношение облаковидных НВЛ к нитевидным НВЛ составило 1:0,6, тогда как в группе здоровых добровольцев – 1:1,7. То есть в контрольной группе после стимуляции пробиотиком преобладали нитевидные НВЛ над облаковидными, а в группе пациентов с ЯК – облаковидные НВЛ над нитевидными. Таким образом, на фоне повышения

нетозобразующей способности нейтрофилов изменился вид формируемых нейтрофилами ловушек у пациентов с ЯК.

Облаковидные НВЛ, как правило, характерны для иммунопатологических состояний [19]. Этот тип НВЛ имеет мелкодисперсную бесструктурную пылевидную конфигурацию, которая обладает меньшей эффективностью в отношении захвата бактерий. Преобладание облаковидных НВЛ над нитевидными НВЛ у пациентов с ЯК может способствовать преобладанию повреждающих эффектов нетоза над положительным значением. Особенности нетоза у пациентов с ЯК можно объяснить как терапевтическим вмешательством, так и особенностями патогенеза самого заболевания, для которого характерен аутоиммунный компонент. Изучение влияния роли нетоза на течение и прогноз ВЗК является перспективным исследовательским направлением.

При инкубации с физиологическим раствором (0,9% NaCl) нейтрофилы здоровых добровольцев и пациентов с ЯК не продемонстрировали статистически значимого увеличения содержания клеток раннего нетоза, облаковидных и нитевидных НВЛ (табл. 1). Таким образом, инкубация изолированных нейтрофилов с 0,9% NaCl являлась своеобразным отрицательным контролем по отношению к группам со стимуляцией пробиотиком. Коэффициент захвата бактерий нейтрофильными ловушками у пациентов с ВЗК был статистически значимо ниже показателей, наблюдавшихся в контрольной группе (табл. 2), что свидетельствовало о снижении эффективности НВЛ в отношении фиксации на своих нитях микроорганизмов.

Закключение

Выявлена повышенная нетозобразующая способность нейтрофилов у больных ЯК в сравнении с нейтрофилами здоровых добровольцев. Помимо повышения количества формируемых нейтрофилами сетей *in vitro*, у пациентов с ЯК в морфологическом профиле нетоза облаковидные НВЛ преобладали над нитевидными НВЛ и наблюдалось снижение коэффициента захвата нейтрофильными ловушками бактерий. Все выявленные особенности нетозобразующей способности нейтрофилов у пациентов с ЯК могут свидетельствовать о снижении защитных эффектов НВЛ и преобладании повреждающих эффектов нетоза. Дальнейшее изучение влияния роли нетоза на течение и прогноз ЯК является перспективным исследовательским направлением.

*Исследование выполнено за счет гранта
Российского научного фонда № 23-25-10035 (грантовое
соглашение № 23-25-10035 от 20 апреля 2023 года).*

Список литературы / References

1. Randhawa P.K., Singh K., Singh N., Jaggi A.S. A review on chemical-induced inflammatory bowel disease models in rodents. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2014 Aug; 18 (4): 279–88. DOI: 10.4196/kjpp.2014.18.4.279. Epub 2014 Aug 13. PMID: 25177159; PMCID: PMC4146629.
2. Wallace K.L., Zheng L.B., Kanazawa Y., Shih D.Q. Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014 Jan 7; 20 (1): 6–21. DOI: 10.3748/wjg.v20.i1.6. PMID: 24415853; PMCID: PMC3886033.
3. Bernstein C.N. Review article: Changes in the epidemiology of inflammatory bowel disease—clues for aetiology. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Nov; 46 (10): 911–919. DOI: 10.1111/apt.14338. Epub 2017 Sep 26. PMID: 28949021.
4. Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Совакин В.И., Турчанинов Д.В., Лопатина О.Е., Третьякова Т.В., Гордиенко Т.С., Ахрамович А.П. Влияние особенностей современного образа жизни на возникновение язвенного колита. *Архив внутренней медицины*. 2019; 3: 188–194. Bikhavova G.R., Livzan M.A., Sovalkin V.I., Turchaninov D.V., Lopatina O.E., Tret'yakova T.V., Gordienko T.S., Akhramovich A.P. Influence of modern lifestyle features on the occurrence of ulcerative colitis. *Archive of Internal Medicine*. 2019; 3: 188–194.
5. Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Барановский А.Ю., Валуцких Е.Ю., Головенко А.О., Головенко О.В., Жигалова Т.Н., Князев О.В., Куляпин А.В., Лахин А.В., Ливзан М.А., Лубянская Т.Г., Николаева Н.Н., Никитина Н.В., Никulina И.В., Осипенко М.Ф., Павленко В.В., Парфенов А.И. и др. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. *Альманах клинической медицины*. 2018; 46 (5): 445–463. Belousova E.A., Abdulganieva D.I., Alekseeva O.P., Alekseenko S.A., Baranovsky A.Yu., Valuytskikh E.Yu., Golovenko A.O., Golovenko O.V., Zhigalova T.N., Knyazev O.V., Kulyapin A.V., Lakhin A.V., Livzan M.A., Lubyanskaya T.G., Nikolaeva N.N., Nikitina N.V., Nikulina I.V., Osipenko M.F., Pavlenko V.V., Parfenov A.I. Socio-demographic characteristics, features of the course and treatment options for inflammatory bowel diseases in Russia. Results of two multicenter studies. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018; 46 (5): 445–463.
6. Neurath M.F. Current and emerging therapeutic targets for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 May; 14 (5): 269–278. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.208. Epub 2017 Feb 1. Erratum in: *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Oct 11; PMID: 28144028.
7. Brazil J.C., Louis N.A., Parkos C.A. The role of polymorphonuclear leukocyte trafficking in the perpetuation of inflammation during inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Jun; 19 (7): 1556–65. DOI: 10.1097/mib.0b013e318281f54e. PMID: 23598816; PMCID: PMC4110963.
8. Brazil J.C., Parkos C.A. Pathobiology of neutrophil-epithelial interactions. *Immunol Rev*. 2016 Sep; 273 (1): 94–111. DOI: 10.1111/imr.12446. PMID: 27558330; PMCID: PMC5000857.
9. Butin-Israeli V., Bui T.M., Wiesolek H.L., Mascarenhas L., Lee J.J., Mehl L.C., Knutson K.R., Adam S.A., Goldman R.D., Beyder A., Wiesmuller L., Hanauer S.B., Sumagin R. Neutrophil-induced genomic instability impedes resolution of inflammation and wound healing. *J Clin Invest*. 2019 Jan 14; 129 (2): 712–726. DOI: 10.1172/JCI122085. Epub 2019 Jan 14. PMID: 30640176; PMCID: PMC6355304.
10. Wéra O., Lancellotti P., Oury C. The Dual Role of Neutrophils in Inflammatory Bowel Diseases. *J Clin Med*. 2016 Dec 17; 5 (12): 118. DOI: 10.3390/jcm5120118. PMID: 27999328; PMCID: PMC5184791.
11. Delgado-Rizo V., Martínez-Guzmán M.A., Iñiguez-Gutiérrez L., García-Orozco A., Alvarado-Navarro A., Fafutis-Morris M. Neutrophil Extracellular Traps and Its Implications in Inflammation: An Overview. *Front Immunol*. 2017 Feb 6; 8: 81. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00081. PMID: 28220120; PMCID: PMC5292617.
12. Brinkmann V., Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps: is immunity the second function of chromatin? *J Cell Biol*. 2012 Sep 3; 198 (5): 773–83. DOI: 10.1083/jcb.201203170. PMID: 22945932; PMCID: PMC3432757.
13. Zhou G.X., Liu Z.J. Potential roles of neutrophils in regulating intestinal mucosal inflammation of inflammatory bowel disease. *J Dig Dis*. 2017 Sep; 18 (9): 495–503. DOI: 10.1111/1751-2980.12540. PMID: 28857501.
14. Dinallo V., Marafini I., Di Fusco D., Laudisi F., Franzè E., Di Grazia A., Figliuzzi M.M., Caprioli F., Stolfi C., Monteleone I., Monteleone G. Neutrophil Extracellular Traps Sustain Inflammatory Signals in Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2019 May 27; 13 (6): 772–784. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy215. PMID: 30715224.
15. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология*. 2017; 1: 6–30. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L., et al. Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Association of Coloproctologists for the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. *Coloproctology*. 2017; 1: 6–30.
16. Способ обнаружения нейтрофильных внеклеточных ловушек в суправитальном окрашенном препарате крови. Новиков Дмитрий Георгиевич (RU), Золотов Александр Николаевич (RU), Кириченко Николай Александрович (RU), Мордык Анна Владимировна (RU). Патент на изобретение № 2768152 C 1, 23.03.2022. Заявка № 2021129097 от 06.10.2021. Method for detection of neutrophil extracellular traps in supravital stained blood preparation. Novikov Dmitry Georgievich (RU), Zolotov Alexander Nikolaevich (RU), Kirichenko Nikolai Alexandrovich (RU), Moradyk Anna Vladimirovna (RU). Patent for invention No. 2768152 C 1, 03/23/2022. Application No. 2021129097 dated 10/06/2021.
17. Zhang T., Mei Y., Dong W., Wang J., Huang F., Wu J. Evaluation of protein arginine deiminase-4 inhibitor in TNBS-induced colitis in mice. *Int Immunopharmacol*. 2020 Jul; 84: 106583. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106583. Epub 2020 May 13. PMID: 32416455.
18. Yao C., Narumiya S. Prostaglandin-cytokine crosstalk in chronic inflammation. *Br J Pharmacol*. 2019 Feb; 176 (3): 337–354. DOI: 10.1111/bph.14530. Epub 2018 Dec 18. PMID: 30381825; PMCID: PMC6329627.
19. Yousefi S., Simon H.U. NETosis – Does It Really Represent Nature's 'Suicide Bomb'? *Front Immunol*. 2016 Aug 26; 7: 328. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00328. PMID: 27617015; PMCID: PMC4999959.

Статья поступила / Received 28.06.2023

Получена после рецензирования / Revised 12.07.2023

Принята в печать / Accepted 22.07.2023

Сведения об авторах

Ливзан М.А., д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии¹. E-mail: mlivzan@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-6581-7017

Бикбавова Г.Р., к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии, эндокринологии¹. E-mail: galiya1976@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9252-9152

Новиков Д.Г., к.м.н., доцент, зав. ЦНИА¹. E-mail: novikov.dm.omsk@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4339-2222

Золотов А.Н., к.м.н., с.н.с. ЦНИА¹. E-mail: azolotov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6775-323X

Кириченко Н.А., м.н.с. ЦНИА¹. E-mail: honomer_1608@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8411-0973

Пактусова П.О., м.н.с. ЦНИА¹. E-mail: ppaktusova@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6616-0152

Михалева Л.В., врач-гастроэнтеролог отделения гастроэнтерологии². E-mail: lyubov5.04@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0331-1640

¹ФБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

²БУЗ Омской области «Областная клиническая больница», г. Омск

Автор для переписки: Ливзан Мария Анатольевна. E-mail: mlivzan@yandex.ru

Сведения об авторах

Livzan M.A., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Faculty Therapy and Gastroenterology¹. E-mail: mlivzan@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-6581-7017

Bikhavova G.R., PhD Med, associate professor, associate professor at Dept of Hospital Therapy, Endocrinology¹. E-mail: galiya1976@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9252-9152

Novikov D.G., PhD Med, associate professor, Head of Central Scientific Research Laboratory¹. E-mail: novikov.dm.omsk@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4339-2222

Zolotov A.N., PhD Med, senior researcher at Central Scientific Research Laboratory¹. E-mail: azolotov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6775-323X

Kirichenko N.A., junior researcher at Central Scientific Research Laboratory¹. E-mail: honomer_1608@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8411-0973

Paktusova P.O., junior researcher at Central Scientific Research Laboratory¹. E-mail: ppaktusova@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6616-0152

Mikhaleva L.V., gastroenterologist of Dept of Gastroenterology². E-mail: lyubov5.04@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0331-1640

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia

²Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia

Corresponding author: Livzan Maria A. E-mail: mlivzan@yandex.ru

Для цитирования: Ливзан М.А., Бикбавова Г.Р., Новиков Д.Г., Золотов А.Н., Кириченко Н.А., Пактусова П.О., Михалева Л.В. Оценка нетозобразующей способности нейтрофилов у пациентов с язвенным колитом. *Медицинский алфавит*. 2023; (18): 23–27. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-18-23-27>

For citation: Livzan M.A., Bikhavova G.R., Novikov D.G., Zolotov A.N., Kirichenko N.A., Paktusova P.O., Mikhaleva L.V. Assessment of neutrophil NETs-forming activity in patients with ulcerative colitis. *Medical alphabet*. 2023; (18): 23–27. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-18-23-27>

