

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1438>

Особенности онтогенетической адаптации нейтрофилов новорождённого

© В.Е. Мухин¹, Л.Л. Панкратьева², М.Н. Ярцев³, Н.Н. Володин²¹ Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью, Москва, Российская Федерация² Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Российская Федерация³ Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Нейтрофилы являются важным компонентом системы врождённого иммунитета. Так как существуют значительные различия между физиологией плода и взрослого человека, фенотипические и функциональные характеристики нейтрофильных гранулоцитов новорождённых могут иметь жизненно важное значение. Выраженность этих изменений обратно пропорциональна гестационному возрасту, что свидетельствует о динамическом развитии этих клеток в течение всей беременности. Именно поэтому нельзя исключать, что в том числе с функциональной недостаточностью нейтрофилов недоношенных новорождённых связан крайне высокий риск развития неонатальных инфекций и сепсиса.

Неонатальные нейтрофилы адаптированы к внутриутробным условиям, что позволяет избежать нежелательного запуска провоспалительных реакций. Кроме того, подавление функции нейтрофилов необходимо для создания здорового микробиома в послеродовом периоде, однако может одновременно являться препятствием для развития достаточного ответа при воздействии патогенных организмов. До настоящего времени не установлены конкретные механизмы, лежащие в основе нормального перехода функционально ограниченных нейтрофилов плода в полноценное звено иммунологической защиты, способное противостоять патогенным микроорганизмам. Разрешение данного вопроса имеет особенное значение для недоношенных новорождённых.

В обзоре рассматриваются особенности онтогенетической адаптации нейтрофилов к внутриутробным условиям и раннему неонатальному периоду, а также их возможная роль в развитии патологии новорождённых.

Ключевые слова: нейтрофилы; недоношенные новорождённые; бактериальные инфекции; ранний неонатальный период

Для цитирования: Мухин В.Е., Панкратьева Л.Л., Ярцев М.Н., Володин Н.Н. Особенности онтогенетической адаптации нейтрофилов новорождённого // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 2. С. 55–65. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1438>

Developmental adaptations of neonatal neutrophils

© V.E. Mukhin¹, L.L. Pankratyeva², M.N. Yartcev³, N.N. Volodin²¹ Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks, Moscow, Russian Federation² Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation³ National Research Center - Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Neutrophils are crucial components of the innate immunity. Differences exist in the physiological, phenotypic, and functional characteristics between neonatal and adult neutrophils. The severity of these changes is inversely proportional to gestational age, which indicates the dynamic development of these cells throughout pregnancy. Therefore, functional insufficiency of neonatal neutrophils is associated with an extremely high risk of developing neonatal infections and sepsis in infants born premature. Neonatal neutrophils are adapted to conditions that prevent unwanted triggering of proinflammation.

tory factors. In addition, suppression of neutrophil functions is necessary to create a healthy microbiome in the postpartum period; however, it can be inhibit the development of a response to pathogenic organisms. Mechanisms underlying the normal transition of functionally limited neutrophils, capable of fully resisting pathogenic microorganisms, have not been established. This review presents features of neutrophil ontogenetic adaptation to intrauterine conditions and early neonatal period and their potential role in neonatal pathology.

Keywords: neutrophils; premature birth; bacterial infections; neonate

For citation: Mukhin VE, Pankratyeva LL, Yartcev MN, Volodin NN. Developmental adaptations of neonatal neutrophils. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(2):55–65. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1438>

Статья поступила 03.04.2021
Received: 03.04.2021

Принята к печати 25.05.2021
Accepted: 25.05.2021

Опубликована 02.06.2021
Published: 02.06.2021

Введение

В настоящее время считается, что новорождённые подвержены высокому риску развития бактериальных инфекций из-за дисрегуляции иммуноопосредованных реакций [1]. Данная концепция пришла на смену парадигме «иммунологической незрелости», согласно которой новорождённые характеризовались выраженной количественной и функциональной недостаточностью различных звеньев иммунной системы вследствие незавершенности её антенатального развития и отсутствия антигенной стимуляции в утробе матери [2]. И хотя различные эксперименты *in vitro* демонстрируют сниженную по отношению к взрослым выраженность иммуноопосредованных реакций (в том числе ответственных за противобактериальную защиту) [3, 4], показано, что иммунная система даже глубоко недоношенных новорождённых способна к развитию всех основных механизмов иммунологического ответа на чужеродные антигены [5]. Кроме того, во время беременности иммунные системы как матери, так и плода должны развивать форму устойчивой иммунотолерантности по отношению друг к другу [6], так как ненаследуемые антигены могут быть распознаны как чужеродные. Таким образом, можно предположить, что снижение выраженности адаптивного иммунного ответа новорождённого необходимо в первую очередь для нормального течения беременности, поэтому новорождённые для защиты от ранней инфекции должны полагаться прежде всего на врождённый иммунитет. Нейтрофилы являются наиболее широко представленными циркулирующими клетками иммунной системы. Они мигрируют в очаг воспаления и осуществляют свою эффекторную функцию через различные механизмы [7, 8]. Однако между неонатальными и взрослыми клетками существуют фенотипические и функциональные различия.

В данном обзоре изучены особенности онтогенетической адаптации нейтрофилов к внутриутробным условиям и раннему неонатальному периоду,

а также их возможная роль в развитии патологии новорождённых.

Фетальный и неонатальный гранулоцитопоз

Гранулоцитопоз является строго контролируемым процессом, для которого характерны выраженные отличия в течение эмбрионального и постнатального периодов жизни. Клетки гранулоцитарного ряда впервые появляются в костном мозге на 10–11-й неделе развития плода после прекращения кроветворения во внезародышевых органах [9]. Предшественники нейтрофилов обнаруживаются в периферической крови к концу первого триместра, в то время как зрелые клетки появляются к 14–16-й неделям развития плода [10]. Гемопоэтические клетки-предшественники нейтрофилов локализуются в специализированных нишах губчатой костной ткани [11]. В процессе созревания клетки мигрируют из костного мозга в циркуляторное русло, после чего занимают пристеночное положение в кровеносных сосудах. Баланс между созреванием нейтрофилов, выходом из костного мозга, внутрисосудистой маргинализацией и миграцией в периферические ткани регулируется дендритными клетками посредством контролируемой продукции гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и хемокиновых лигандов CXCL1, CCL2 и CXCL10 [12].

Пролиферативный пул нейтрофилов включает всех митотических предшественников нейтрофилов — миелобласты, промиелоциты и миелоциты, которые сохраняют свою способность к пролиферации для восполнения общего количества нейтрофилов [13]. По разным оценкам, у взрослых людей пролиферативный пул нейтрофилов составляет от 4 до 5×10^9 клеток на килограмм массы тела [14]. У новорождённых пролиферативный пул костного мозга значительно меньше, чем у взрослых, при этом более 2/3 клеток находится в активной фазе клеточного цикла [15]. Сразу после рождения у новорождённых происходит быстрое изменение количества циркулирующих нейтрофилов: в первые сутки наблюдается быстрый рост с пиковыми уров-

ниями до $25-28 \times 10^3$ кл/мкл, после чего общее число нейтрофилов постепенно снижается, приближаясь к значениям взрослых в течение последующих 72 ч [16]. Поскольку новорождённые характеризуются ограниченным пролиферативным пулом, резкие изменения в количестве циркулирующих нейтрофилов, скорее всего, могут быть объяснены перераспределением клеток из маргинального пула в свободную циркуляцию, хотя и механизм данного перераспределения остаётся неизвестным. При этом неонатальная нейтропения является часто выявляемым отклонением: хотя бы один эпизод снижения общего количества нейтрофилов наблюдается, по разным оценкам, у 15–58% недоношенных новорождённых [17, 18]. У недоношенных новорождённых, особенно с очень низкой и экстремально низкой массой тела, чаще по сравнению с доношенными новорождёнными наблюдается снижение абсолютного количества нейтрофилов до <1500 кл/мкл [19]. Считается, что нарушенная продукция нейтрофилов есть результат подавления пролиферации клеток-предшественников из-за высоких концентраций эритропоэтина [19], неадекватной продукции гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и, возможно, неизвестного плацентарного ингибитора продукции нейтрофилов, который ещё предстоит идентифицировать [18]. Кроме того, у доношенных новорождённых количество незрелых форм нейтрофилов (промиелоцитов, миелоцитов и метамиелоцитов) в циркуляции составляет 8,4–12%, что значительно выше, чем у взрослых ($<2\%$) [20]. Большое количество незрелых форм нейтрофилов, характеризующихся фенотипической и функциональной недостаточностью, может повышать риск развития инфекционных осложнений у новорождённых сразу после рождения, однако может также обеспечивать защиту от нежелательных воспалительных реакций во время формирования собственного микробиома.

Функциональные характеристики нейтрофилов новорождённых

Нейтрофилы реализуют свои эффекторные функции посредством фагоцитоза, секреции антимикробных гранул и формирования нейтрофильных внеклеточных ловушек [21, 22]. Кроме того, нейтрофилы способны осуществлять направленную миграцию в очаг воспаления, а также регулировать функцию макрофагов, дендритных клеток, естественных киллеров, лимфоцитов и других клеток [23].

На самых ранних стадиях развития инфекционного процесса вырабатываемые макроорганизмом или патогеном хемоаттрактанты высвобождаются в кровотоки, вызывая стимуляцию и активацию покоящихся нейтрофилов. Нейтрофилы новорождённых обладают сниженной способностью к хемотаксису вне зависимости от гестационного возраста

[24]. Хотя количество и сродство поверхностных рецепторов клеточной адгезии у новорождённых и взрослых сопоставимы, дефицит хемотаксиса у новорождённых объясняется снижением мобилизации внутриклеточного кальция [25]. Однако уже к 4-недельному возрасту нейтрофилы доношенных новорождённых достигают схожей с нейтрофилами взрослых способности к хемотаксису. Напротив, у недоношенных новорождённых дефицит хемотаксиса нейтрофилов сохраняется до 42-й недели постконцептуального развития, причины которого остаются неясными [26].

Нейтрофилы новорождённых также характеризуются нарушением роллинга и адгезии к эндотелию. Одной из вероятных причин этой дисфункции у недоношенных является снижение экспрессии нейтрофилами L-селектина [27]. Данный рецептор клеточной мембраны впервые начинает экспрессироваться на поверхности нейтрофилов примерно на 21-й неделе внутриутробного развития плода, при этом уровень поверхностной экспрессии в течение эмбрионального развития постепенно увеличивается [28]. В то же время экспрессия L-селектина у доношенных новорождённых остаётся ниже, чем аналогичный параметр у взрослых, а у недоношенных новорождённых с гестационным возрастом менее 30 недель отмечается существенный дефицит [28, 29]. Другой причиной недостаточного роллинга и адгезии нейтрофилов новорождённых является сниженная активация рецептора комплемента 3 (CR3) после активации хемоаттрактантом. Уровни экспрессии CR3 у доношенных новорождённых близки к таковым у пациентов с дефицитом адгезии лейкоцитов 1-го типа и соответствуют $57 \pm 4\%$ от уровня экспрессии CR3 у взрослых [30]. Экспрессия интегрина $\alpha L\beta 2$ (LFA-1) на мембране нейтрофилов, напротив, не зависит от гестационного возраста новорождённых и соответствует таковым значениям у взрослых [31]. Соответственно, нейтрофилы новорождённых имеют нарушения трансмиграции через эндотелий сосудов из-за уменьшения количества CR3 и уменьшения высвобождения хемокинов и цитокинов из тканевых нейтрофилов и макрофагов [32].

Способность нейтрофилов к дегрануляции и выбросу медиаторов воспаления у доношенных новорождённых соответствует аналогичному показателю нейтрофилов взрослых, в то время как у недоношенных новорождённых имеются значительные нарушения в высвобождении бактерицидного белка, повышающего проницаемость (BPI), и эластазы. Кроме того, нейтрофилы здоровых доношенных новорождённых и взрослых содержат одинаковое количество миелопероксидазы (myeloperoxidase, MPO) и дефенсина [33]. В исследованиях *in vitro* с использованием форбол-12-миристан-13-ацетата (phorbol-myristate-acetate, PMA) в качестве сти-

мулятора было показано, что продукция ВР1 нейтрофилами недоношенных новорождённых существенно снижена по сравнению с доношенными новорождёнными и взрослыми [33]. Продукция лактоферрина также существенно снижена у недоношенных [34].

Галектин-3, рецептор лектина S-типа, является мембранным рецептором нейтрофилов с провоспалительным аутокринным и паракринным действием на фагоцитоз микроорганизмов, в частности в отношении грибов рода *Candida* [35]. Этот рецептор распознаёт и связывается с β -(1-2)-олигосахаридом, что позволяет нейтрофилам различать патогенные и непатогенные грибы. После высвобождения дегранулированными нейтрофилами галектин-3 связывается с клеточной мембраной покоящихся нейтрофилов, что приводит к лигированию CD66a и CD66b, опосредованной интегрином адгезии и усилению фагоцитарной активности [35]. Показано также, что галектин-3 увеличивает продукцию активных форм кислорода (АФК), усиливает дегрануляцию нейтрофилов и ингибирует апоптоз [36]. Хотя опубликованы противоречивые данные относительно сывороточных уровней галектина-3 у доношенных новорождённых и взрослых [35], у недоношенных новорождённых отмечено снижение уровня данного клеточного рецептора [37]. Продемонстрировано, что в случае естественных родов у новорождённых уровни галектина-3 выше, чем у детей, рождённых путём кесарева сечения, что может быть объяснено разным уровнем обсеменения бактериальной флорой у данных групп новорождённых [37].

При обнаружении патогенов нейтрофилы осуществляют фагоцитоз, используя для их идентификации рецепторы к компонентам системы комплемента (CR1, CR3) и Fc-домену иммуноглобулинов класса G (Fc γ RI) [28]. Семейство Fc γ -рецепторов объединяет Fc-gamma RI (CD64), Fc-gamma RII (CD32) и Fc-gamma RIII (CD16) [38]. Способность антител опосредовать фаготоксическую эффекторную функцию является одним из основных механизмов в реализации противоинфекционной защиты [39]. Нейтрофилы доношенных детей способны к опсонизации и фагоцитозу как грамотрицательных [5, 40], так и грамположительных бактерий с эффективностью, эквивалентной нейтрофилам взрослых [41]. Напротив, у недоношенных новорождённых нейтрофилы характеризуются сниженной способностью к фагоцитозу по сравнению с доношенными новорождёнными и взрослыми. Предполагалось, что этот дефицит может быть обусловлен низким уровнем циркулирующих факторов опсонизации, особенно материнских иммуноглобулинов, которые наиболее активно транспортируются через плаценту в последнем триместре беременности [42]. Однако применение иммуноглобулинов для внутривенного введения у недоношенных новорождённых не при-

вело к снижению частоты развития неонатального сепсиса и смертности в раннем неонатальном периоде [43].

После фагоцитоза происходит слияние фагосом с азурофильными гранулами, в результате чего образуются фаголизосомы, необходимые для уничтожения микроорганизмов. Образование фаголизосом связано с 10–20-кратным увеличением потребления клеткой кислорода, получившим название кислородного (или респираторного) взрыва [44]. Никотинамидадениндинуклеотидфосфат оксидаза (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NADPH), локализованная на мембране фаголизосомы, также активируется фагоцитозом и играет важную роль в активации респираторного взрыва посредством восстановления кислорода (O_2) с образованием гидропероксильного радикала ($\cdot HO_2$) и перекиси водорода (H_2O_2) [44]. Миелопероксидаза, так же высвобождаемая из азурофильных гранул, катализирует реакции окисления между H_2O_2 и хлоридом (Cl^-) с образованием хлорноватистой кислоты (HOCl), гидроксильных радикалов ($\cdot OH$) и хлораминов, которые являются мощными окислителями и обладают выраженной бактерицидной активностью [21]. Продемонстрирована сопоставимая бактерицидная активность между нейтрофилами доношенных новорождённых и взрослых в отношении *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, разных видов *Pseudomonas* и стрептококков групп А и В, в то время как у недоношенных новорождённых нейтрофилы характеризуются значительным снижением образования активных форм кислорода [4]. Нейтрофилы новорождённых с респираторным дистресс-синдромом также характеризуются подавлением кислородного взрыва [45].

В 2004 г. был открыт ещё один механизм борьбы с микробной инвазией: формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps, NET) [46]. Выбрасывая такие внеклеточные ловушки, нейтрофилы могут нейтрализовать бактерии, микроскопические грибы и простейшие [46, 47]. Нейтрофилы могут производить NET двумя различными путями. Первый инициируется в ответ на липополисахарид (ЛПС), фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) или интерлейкин-8 (IL-8) [48] и требует активации NADPH-оксидазы, а также индукции каскада RIPK3-MLKL [49]. Однако нейтрофилы новорождённых не могут образовывать NET таким способом, даже в случае сохранённой способности к продукции активных форм кислорода [50]. У новорождённых образование NET осуществляется через второй, АФК-независимый путь, после воздействия определённых патогенов и в случае активации системой комплемента, TLR2 и/или фибронектином [49]. Было также продемонстрировано, что нейтрофилы недоношенных, доношенных

новорождённых и взрослых доноров с одинаковой интенсивностью продуцировали NET при воздействии фибронектина и β -глюкана *Candida albicans* АФК-независимым образом, но не образовывали NET при воздействии фибронектина или β -глюкана по отдельности [51].

В целом, нейтрофилы пуповинной крови характеризуются сниженной продукцией NET после стимуляции fMLP, PMA и ЛПС в сравнении с нейтрофилами взрослых. Это может быть связано с неонатальным NET-ингибирующим фактором (nNIF) или nNIF-родственными пептидами, которые, по-видимому, уникальны для новорождённых и функционируют в качестве важных регуляторов воспаления плода и новорождённого [50].

Нейтрофилы новорождённых и микробиом

В момент родов, сразу после разрыва плодных оболочек, новорождённый впервые сталкивается с колоссальным количеством микроорганизмов, составляющих нормальную микробиоту матери. Толерантность нейтрофилов новорождённого к антигенам в данный период необходима для предотвращения неадекватных провоспалительных реакций. После установления симбиотических отношений между микробиотой и макроорганизмом функция нейтрофилов должна быть снова направлена на обеспечение иммунологической защиты. Вмешательства, которые препятствуют естественному обсеменению новорождённого (такие как кесарево сечение или использование антибиотиков во время родов или в послеродовой период), могут нарушать этот баланс и подвергать ребёнка повышенному риску позднего неонатального сепсиса, некротического энтероколита и других инфекционных осложнений [52, 53].

Чрезмерное использование антибиотиков в неонатальном периоде также может иметь долгосрочные последствия, связанные с нарушением микробиома [54]. В частности, известно, что макролидные антибиотики ингибируют нормальную активацию и рекрутинг нейтрофилов [55]. Эти изменения во взаимодействии микробиоты и иммунной системы могут значительно влиять на неонатальную заболеваемость и смертность [56].

Показано, что микрофлора кишечника может влиять на продукцию нейтрофилов посредством модуляции миелопоэза в костном мозге [57]. Микрофлора индуцирует выработку специфических медиаторов, таких как IL-17, IL-7, IL-6 и тромбopoэтин, которые в свою очередь влияют на высвобождение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора [58]. Помимо влияния на продукцию нейтрофилов, микробиота также регулирует их функцию. Продукты промежуточного метаболизма могут способствовать как индукции иммунного ответа, так и развитию иммунологической толерантности,

оказывая таким образом влияние на ключевые функции нейтрофилов [58]. Короткоцепочечные жирные кислоты (short-chain fatty acid, SCFA) в качестве метаболитов, происходящих из микробиома кишечника, подавляют миграцию и активацию нейтрофилов [59], а также способствуют разрешению воспаления за счёт индукции апоптоза нейтрофилов и эффероцитоза апоптотических клеток макрофагами [60]. Также микробиота кишечника регулирует метаболизм желчных кислот, которые, как было показано, оказывают влияние на функцию клеток иммунной системы [61]. Таким образом, микробиоту можно рассматривать в качестве ключевого примера, оказывающего воздействие на все звенья врождённого иммунитета.

Регуляция функции нейтрофилов новорождённых

Всё больше данных свидетельствует, что нейтрофилы доношенных новорождённых в норме не испытывают функциональный дефицит вследствие своей незрелости, а, скорее, «запрограммированы» на снижение активности для обеспечения нормальной адаптации к внеутробной жизни [62]. Однако нехватка важнейших рецепторов клеточной мембраны, снижение внутриклеточной передачи сигналов и других внутриклеточных механизмов могут привести к функциональной дисрегуляции нейтрофилов.

Показано, что нейтрофилы доношенных новорождённых характеризуются повышенной экспрессией IL-1 β после стимуляции TNF- α и ЛПС по сравнению с нейтрофилами взрослых [63]. Однако при прямом стимулировании toll-подобных рецепторов (toll-like receptor, TLR) нейтрофилы новорождённых демонстрируют снижение продукции цитокинов, поляризующих Th1-ответ, которые в свою очередь необходимы для индукции антибактериальной активности. Напротив, нейтрофилы новорождённых переключаются на выработку цитокинов Th-2, таких как IL-6 и IL-10. Данная особенность нейтрофилов новорождённых может быть обусловлена снижением внутриклеточных медиаторов передачи сигналов TLR или повышенным уровнем аденозина в плазме [64].

Предполагается, что аденозин опосредованно через связанные с G-белком рецепторы аденозина A3 (A3ARs) повышает внутриклеточные уровни циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), тем самым поляризует выработку Th2-цитокинов, обладающих противовоспалительными свойствами и препятствующих миграции нейтрофилов в очаг воспаления [64]. Хотя аденозин подавляет экспрессию CD11b на поверхности нейтрофилов, способность к фагоцитозу остаётся неизменной. Кроме того, у новорождённых аденозин не подавляет продукцию нейтрофилами активных форм кисло-

рода [65]. Таким образом, аденозин способствует колонизации комменсальных микроорганизмов после рождения путём ограничения чрезмерного воспаления, одновременно повышая восприимчивость новорождённого к развитию инфекционного процесса.

Как отмечалось ранее, экспрессия галектина-3 на клеточной мембране покоящихся нейтрофилов новорождённых значительно повышена по сравнению с нейтрофилами взрослых [66]. Это позволяет предположить, что нейтрофилы новорождённых находятся в предварительно «подготовленном» состоянии. Однако при *in vitro* стимуляции ЛПС уровни экспрессии галектина-3 на нейтрофилах новорождённых и взрослых не отличались. Важно отметить, что нейтрофилы новорождённых также не продемонстрировали повышения экспрессии L-селектина [66]. Снижение экспрессии L-селектина приводит к нарушению адгезии нейтрофилов и трансэндотелиальной миграции, что ограничивает их накопление в очаге воспаления.

Идентифицированы гранулярные белки нейтрофилов, которые способны подавлять бактерицидную активность нейтрофилов. Так, гликопротеин ольфактомедин-4 (olfactomedin-4, OLFM-4) ингибирует активацию гранулированных протеаз, в том числе катепсина С, эластазы, катепсина G и протеиназы 3 (PR3), а также опосредованную NOD-подобными рецепторами активацию фактора транскрипции NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), тем самым ограничивая высвобождение из гранул эффекторных молекул, обеспечивающих противобактериальную защиту [67]. Экспрессия OLFM-4 значительно повышена в нейтрофилах пуповинной крови здоровых доношенных новорождённых по сравнению с нейтрофилами взрослых [5]. Повышенная экспрессия OLFM-4 связана со снижением уровней циркулирующих провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6, IL-12p40, CXCL2, гранулоцитарного и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора). Кроме того, выявлена связь повышения экспрессии OLFM-4 с частотой развития сепсиса и смертностью, связанной с сепсисом [68].

Другим механизмом регуляции провоспалительного ответа нейтрофилов является ингибирование апоптоза. Апоптоз нейтрофилов сам по себе связан с противовоспалительным ответом и запуском регенеративных процессов, поэтому задержка апоптоза нейтрофилов у новорождённых может играть роль в патологическом воспалении. Показано, что в нейтрофилах новорождённых по сравнению с клетками взрослых снижены уровни маркеров апоптоза, таких как гистонассоциированные фрагменты ДНК и разрывы цепей, а также активность каспазы-3 [69]. Известно, что апоптоз нейтрофилов с последующим удалением погибших клеток

макрофагами играет важную роль в разрешении повреждения лёгких у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом [70]. Таким образом, отсроченный апоптоз нейтрофилов новорождённых может усугублять воспаление и повреждение тканей, что частично объясняет тяжесть воспалительных заболеваний, наблюдаемых у новорождённых, несмотря на функциональный дефицит нейтрофилов.

Заключение

Накопление новых экспериментальных данных и эволюция лабораторных методов за последние 50 лет позволили существенно расширить знания о физиологии нейтрофилов. Нейтрофилы больше не рассматриваются как короткоживущие, неизбирательные фагоциты иммунной системы; вместо этого они являются незаменимыми компонентами иммунной системы, необходимыми для правильного функционирования В- и Т-клеток, презентации антигена и регенерации тканей. Различия в лабораторных методах и в популяции обследуемых новорождённых могут затруднить сравнение прошлых и настоящих данных и привести к потенциально противоречивым результатам. В то же время изучение фенотипических и функциональных особенностей нейтрофилов новорождённого с учётом гестационного возраста и особенностей течения беременности может иметь решающее значение в установлении подходов к улучшению терапии неонатальных инфекций.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Мухин В.Е. — сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание статьи; Панкратьева Л.Л. — сбор и анализ литературных источников; Ярцев М.Н. — написание текста и редактирование статьи; Володин Н.Н. — окончательный вариант и целостность текста. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contribution. Mukhin V.E. — search and analysis of literary sources, preparation and writing of an article; Pankratyeva L.L. — search and analysis of literary sources; Yartsev M.N. — writing text and editing an article; Volodin N.N. — the final version and the integrity of the text. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА

- Cuenca A.G., Joiner D.N., Gentile L.F., et al. TRIF-dependent innate immune activation is critical for survival to neonatal gram-negative sepsis // *J Immunol*. 2015. Vol. 194, N 3. P. 1169–1177. doi: 10.4049/jimmunol.1302676
- Kemp A.S., Campbell D.E. The neonatal immune system // *Seminars in Neonatology*. 1996. Vol. 1, N 2. P. 67–75. doi: 10.1016/S1084-2756(05)80002-8
- Azizia M., Lloyd J., Allen M., et al. Immune status in very preterm neonates // *Pediatrics*. 2012. Vol. 129, N 4. P. e967–74. doi: 10.1542/peds.2011-1579
- Urlichs F., Speer C.P. Neutrophil function in preterm and term infants // *NeoReviews*. 2004. Vol. 5, N 10. P. e417–e430. doi: 10.1542/neo.5-10-e417
- Makoni M., Eckert J., Pereira A.H., et al. Alterations in neonatal neutrophil function attributable to increased immature forms // *Early Hum Dev*. 2016. N 103. P. 1–7. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2016.05.016
- Ander S.E., Diamond M.S., Coyne C.B. Immune responses at the maternal-fetal interface // *Sci Immunol*. 2019. Vol. 4, N 31. P. eaat6114. doi: 10.1126/sciimmunol.aat6114
- Amulic B., Cazalet C., Hayes G.L., et al. Neutrophil function: from mechanisms to disease // *Annu Rev Immunol*. 2012. N 30. P. 459–489. doi: 10.1146/annurev-immunol-020711-074942
- Хайтов Р.М. Иммунология. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 496 с.
- Slayton W.B., Li Y., Calhoun D.A., et al. The first-appearance of neutrophils in the human fetal bone marrow cavity // *Early Hum Dev*. 1998. Vol. 53, N 2. P. 129–144. doi: 10.1016/s0378-3782(98)00049-8
- Laver J., Duncan E., Abboud M., et al. High levels of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in cord blood of normal full-term neonates // *J Pediatr*. 1990. Vol. 116, N 4. P. 627–632. doi: 10.1016/s0022-3476(05)81617-8
- Nauseef W.M., Borregaard N. Neutrophils at work // *Nat Immunol*. 2014. Vol. 15, N 7. P. 602–611. doi: 10.1038/ni.2921
- Jiao J., Dragomir A.C., Kocabayoglu P., et al. Central role of conventional dendritic cells in regulation of bone marrow release and survival of neutrophils // *J Immunol*. 2014. Vol. 192, N 7. P. 3374–3382. doi: 10.4049/jimmunol.1300237
- Tak T., Tesselaar K., Pillay J., et al. What's your age again? Determination of human neutrophil half-lives revisited // *J Leukoc Biol*. 2013. Vol. 94, N 4. P. 595–601. doi: 10.1189/jlb.1112571
- Strydom N., Rankin S.M. Regulation of circulating neutrophil numbers under homeostasis and in disease // *J Innate Immun*. 2013. Vol. 5, N 4. P. 304–314. doi: 10.1159/000350282
- Edwards S.W. *Biochemistry and physiology of the neutrophil*. Cambridge: Cambridge University Press; 2005.
- Schmutz N., Henry E., Jopling J., Christensen R.D. Expected ranges for blood neutrophil concentrations of neonates: the Manroe and Mouzinho charts revisited // *J Perinatol*. 2008. Vol. 28, N 4. P. 275–281. doi: 10.1038/sj.jp.7211916
- Nittala S., Subbarao G.C., Maheshwari A. Evaluation of neutropenia and neutrophilia in preterm infants // *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012. Vol. 25, Suppl 5. P. 100–103. doi: 10.3109/14767058.2012.715468
- Christensen R.D., Yoder B.A., Baer V.L., Snow G.L. Early-onset neutropenia in small-for-gestational-age infants // *Pediatrics*. 2015. Vol. 136, N 5. P. e1259–e1267. doi: 10.1542/peds.2015-1638
- Liu G., Yang H., Chen X., et al. Modulation of neutrophil development and homeostasis // *Curr Mol Med*. 2013. Vol. 13, N 8. P. 1270–1283. doi: 10.2174/15665240113139990062
- Lawrence S.M., Corriden R., Nizet V. Age-Appropriate functions and dysfunctions of the neonatal neutrophil // *Front Pediatr*. 2017. Vol. 5. P. 23. doi: 10.3389/fped.2017.00023
- Quinn M.T., Gauss K.A. Structure and regulation of the neutrophil respiratory burst oxidase: comparison with non-phagocyte oxidases // *J Leukoc Biol*. 2004. Vol. 76, N 4. P. 760–781. doi: 10.1189/jlb.0404216
- Воробьева Н.В., Кондратенко И.В., Вахлярская С.С., и др. Роль митохондриальной поры в эффекторных функциях нейтрофилов человека // *Иммунология*. 2020. Т. 41, № 1. С. 42–53. doi: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-42-53
- Mantovani A., Cassatella M.A., Costantini C., Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity // *Nat Rev Immunol*. 2011. Vol. 11, N 8. P. 519–531. doi: 10.1038/nri3024
- Fox S.E., Lu W., Maheshwari A., et al. The effects and comparative differences of neutrophil specific chemokines on neutrophil chemotaxis of the neonate // *Cytokine*. 2005. Vol. 29, N 3. P. 135–140. doi: 10.1016/j.cyto.2004.10.007
- Weinberger B., Laskin D.L., Mariano T.M., et al. Mechanisms underlying reduced responsiveness of neonatal neutrophils to distinct chemoattractants // *J Leukoc Biol*. 2001. Vol. 70, N 6. P. 969–976. doi: 10.1016/j.cyto.2004.10.007
- Raymond S.L., Mathias B.J., Murphy T.J., et al. Neutrophil chemotaxis and transcriptomics in term and preterm neonates // *Transl Res*. 2017. N 190. P. 4–15. doi: 10.1016/j.trsl.2017.08.003
- Kim S.K., Keeney S.E., Alpard S.K., Schmalstieg F.C. Comparison of L-selectin and CD11b on neutrophils of adults and neonates during the first month of life // *Pediatr Res*. 2003. Vol. 53, N 1. P. 132–136. doi: 10.1203/00006450-200301000-00022
- Carr R. Neutrophil production and function in newborn infants // *Br J Haematol*. 2000. Vol. 110, N 1. P. 18–28. doi: 10.1046/j.1365-2141.2000.01992.x
- Moriguchi N., Yamamoto S., Isokawa S., et al. Granulocyte functions and changes in ability with age in newborns; Report no. 2: activation of granulocyte functions by cytokines // *Pediatr Int*. 2006. Vol. 48, N 1. P. 22–28. doi: 10.1111/j.1442-200X.2006.02150.x
- Nussbaum C., Sperandio M. Innate immune cell recruitment in the fetus and neonate // *J Reprod Immunol*. 2011. Vol. 90, N 1. P. 74–81. doi: 10.1016/j.jri.2011.01.022
- McEvoy L.T., Zakem-Cloud H., Tosi M.F. Total cell content of CR3 (CD11b/CD18) and LFA-1 (CD11a/CD18) in neo-

- natal neutrophils: relationship to gestational age // *Blood*. 1996. Vol. 87, N 9. P. 3929–3933.
32. Anderson D.C., Rothlein R., Marlin S.D., et al. Impaired transendothelial migration by neonatal neutrophils: abnormalities of Mac-1 (CD11b/CD18)-dependent adherence reactions // *Blood*. 1990. Vol. 76, N 12. P. 2613–2621.
33. Levy O. Impaired innate immunity at birth: deficiency of bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) in the neutrophils of newborns // *Pediatr Res*. 2002. Vol. 51, N 6. P. 667–669. doi: 10.1203/00006450-200206000-00001
34. Decembrino L., De Amici M., De Silvestri A., et al. Plasma lactoferrin levels in newborn preterm infants with sepsis // *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017. Vol. 30, N 23. P. 2890–2893. doi: 10.1080/14767058.2016.1266479
35. Linden J.R., De Paepe M.E., Laforce-Nesbitt S.S., Bliss J.M. Galectin-3 plays an important role in protection against disseminated candidiasis // *Med Mycol*. 2013. Vol. 51, N 6. P. 641–651. doi: 10.3109/13693786.2013.770607
36. Fermino M.L., Polli C.D., Toledo K.A., et al. LPS-induced galectin-3 oligomerization results in enhancement of neutrophil activation // *PLoS One*. 2011. Vol. 6, N 10. P. e26004. doi: 10.1371/journal.pone.0026004
37. Sundqvist M., Osla V., Jacobsson B., et al. Cord blood neutrophils display a galectin-3 responsive phenotype accentuated by vaginal delivery // *BMC Pediatr*. 2013. Vol. 13. P. 128. doi: 10.1186/1471-2431-13-128
38. Haridan U.S., Mokhtar U., Machado L.R., et al. A comparison of assays for accurate copy number measurement of the low-affinity Fc gamma receptor genes FCGR3A and FCGR3B // *PLoS One*. 2015. Vol. 10, N 1. P. e0116791. doi: 10.1371/journal.pone.0116791
39. Nagelkerke S.Q., Kuijpers T.W. Immunomodulation by IVIg and the Role of Fc-Gamma Receptors: Classic Mechanisms of Action after all? // *Front Immunol*. 2015. Vol. 5. P. 674. doi: 10.3389/fimmu.2014.00674
40. Filias A., Theodorou G.L., Mouzopoulou S., et al. Phagocytic ability of neutrophils and monocytes in neonates // *BMC Pediatr*. 2011. Vol. 11. P. 29. doi: 10.1186/1471-2431-11-29
41. Falconer A.E., Carr R., Edwards S.W. Impaired neutrophil phagocytosis in preterm neonates: lack of correlation with expression of immunoglobulin or complement receptors // *Biol Neonate*. 1995. Vol. 68, N 4. P. 264–269. doi: 10.1159/000244245
42. Källman J., Schollin J., Schalén C., et al. Impaired phagocytosis and opsonisation towards group B streptococci in preterm neonates // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998. Vol. 78, N 1. P. F46–50. doi: 10.1136/fn.78.1.f46
43. Ohlsson A., Lacy J.B. Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in neonates // *Cochrane Database Syst Rev*. 2020. Vol. 1, N 1. P. CD001239. doi: 10.1002/14651858.CD001239.pub6
44. Allen R.C. Neutrophil leukocyte: combustive microbicidal action and chemiluminescence // *J Immunol Res*. 2015. Vol. 2015. P. 794072. doi: 10.1155/2015/794072
45. Grunwell J.R., Giacalone V.D., Stephenson S., et al. Neutrophil dysfunction in the airways of children with acute respiratory failure due to lower respiratory tract viral and bacterial coinfections // *Sci Rep*. 2019. Vol. 9, N 1. P. 2874. doi: 10.1038/s41598-019-39726-w
46. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C., et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria // *Science*. 2004. Vol. 303, N 5663. P. 1532–1535. doi: 10.1126/science.1092385
47. Mesa M.A., Vasquez G. NETosis // *Autoimmune Dis*. 2013. Vol. 2013. P. 651497. doi: 10.1155/2013/651497
48. Sørensen O.E., Borregaard N. Neutrophil extracellular traps – the dark side of neutrophils // *J Clin Invest*. 2016. Vol. 126, N 5. P. 1612–1620. doi: 10.1172/JCI84538
49. Desai J., Mulay S.R., Nakazawa D., Anders H.J. Matters of life and death. How neutrophils die or survive along NET release and is “NETosis” = necroptosis? // *Cell Mol Life Sci*. 2016. Vol. 73, N 11–12. P. 2211–2219. doi: 10.1007/s00018-016-2195-0
50. Yost C.C., Cody M.J., Harris E.S., et al. Impaired neutrophil extracellular trap (NET) formation: a novel innate immune deficiency of human neonates // *Blood*. 2009. Vol. 113, N 25. P. 6419–6427. doi: 10.1182/blood-2008-07-171629
51. Byrd A.S., O’Brien X.M., Laforce-Nesbitt S.S., et al. NETosis in neonates: evidence of a reactive oxygen species-independent pathway in response to fungal challenge // *J Infect Dis*. 2016. Vol. 213, N 4. P. 634–639. doi: 10.1093/infdis/jiv435
52. Bizzarro M.J., Dembry L.M., Baltimore R.S., Gallagher P.G. Changing patterns in neonatal Escherichia coli sepsis and ampicillin resistance in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis // *Pediatrics*. 2008. Vol. 121, N 4. P. 689–696. doi: 10.1542/peds.2007-2171
53. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, et al.; NICHD Neonatal Research Network. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants // *Pediatrics*. 2009. Vol. 123, N 1. P. 58–66. doi: 10.1542/peds.2007-3423
54. Zeissig S., Blumberg R.S. Life at the beginning: perturbation of the microbiota by antibiotics in early life and its role in health and disease // *Nat Immunol*. 2014. Vol. 15, N 4. P. 307–310. doi: 10.1038/ni.2847
55. Kanoh S., Rubin B.K. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications // *Clin Microbiol Rev*. 2010. Vol. 23, N 3. P. 590–615. doi: 10.1128/CMR.00078-09
56. Warner B.B., Deych E., Zhou Y., et al. Gut bacteria dysbiosis and necrotising enterocolitis in very low birthweight infants: a prospective case-control study // *Lancet*. 2016. Vol. 387, N 10031. P. 1928–1936. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00081-7
57. Khosravi A., Yáñez A., Price J.G., et al. Gut bacteria dysbiosis and necrotising enterocolitis in very low birthweight infants: a prospective case-control study. Gut microbiota promote hematopoiesis to control bacterial infection // *Cell Host Microbe*. 2014. Vol. 15, N 3. P. 374–381. doi: 10.1016/j.chom.2014.02.006
58. Iwamura C., Bouladoux N., Belkaid Y., et al. Sensing of the microbiota by NOD1 in mesenchymal stromal cells regulates murine hematopoiesis // *Blood*. 2017. Vol. 129, N 2. P. 171–176. doi: 10.1182/blood-2016-06-723742
59. Koh A., De Vadder F., Kovatcheva-Datchary P., Bäckhed F. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites // *Cell*. 2016. Vol. 165, N 6. P. 1332–1345. doi: 10.1016/j.cell.2016.05.041
60. Vieira A.T., Galvão I., Macia L.M., et al. Dietary fiber and the short-chain fatty acid acetate promote resolution of neutrophilic inflammation in a model of gout in mice // *J Leukoc Biol*. 2017. Vol. 101, N 1. P. 275–284. doi: 10.1189/jlb.3A1015-453RRR
61. Guo C., Xie S., Chi Z., et al. Bile acids control inflammation and metabolic disorder through inhibition of NLRP3 inflam-

- masome // *Immunity*. 2016. Vol. 45, N 4. P. 802–816. doi: 10.1016/j.immuni.2016.09.008
62. Kobayashi S.D., Voyich J.M., Whitney A.R., DeLeo F.R. Spontaneous neutrophil apoptosis and regulation of cell survival by granulocyte macrophage-colony stimulating factor // *J Leukoc Biol*. 2005. Vol. 78, N 6. P. 1408–1418. doi: 10.1189/jlb.0605289
63. Contrino J., Krause P.J., Slover N., Kreutzer D. Elevated interleukin-1 expression in human neonatal neutrophils // *Pediatr Res*. 1993. Vol. 34, N 3. P. 249–252. doi: 10.1203/00006450-199309000-00002
64. Wynn J.L., Levy O. Role of innate host defenses in susceptibility to early-onset neonatal sepsis // *Clin Perinatol*. 2010. Vol. 37, N 2. P. 307–337. doi: 10.1016/j.clp.2010.04.001
65. Hou P.C., Yu H.R., Kuo H.C., et al. Different modulating effects of adenosine on neonatal and adult polymorphonuclear leukocytes // *Scientific World Journal*. 2012. Vol. 2012. P. 387923. doi: 10.1100/2012/387923
66. Sundqvist M., Osla V., Jacobsson B., et al. Cord blood neutrophils display a galectin-3 responsive phenotype accentuated by vaginal delivery // *BMC Pediatr*. 2013. Vol. 13. P. 128. doi: 10.1186/1471-2431-13-128
67. Liu W., Yan M., Sugui J.A., et al. Olfm4 deletion enhances defense against *Staphylococcus aureus* in chronic granulomatous disease // *J Clin Invest*. 2013. Vol. 123, N 9. P. 3751–3755. doi: 10.1172/JCI168453
68. Welin A., Amirbeagi F., Christenson K., et al. The human neutrophil subsets defined by the presence or absence of OLFM4 both transmigrate into tissue in vivo and give rise to distinct NETs in vitro // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, N 7. P. e69575. doi: 10.1371/journal.pone.0069575
69. Hanna N., Vasquez P., Pham P., et al. Mechanisms underlying reduced apoptosis in neonatal neutrophils // *Pediatr Res*. 2005. Vol. 57, N 1. P. 56–62. doi: 10.1203/01.PDR.0000147568.14392.F0
70. Kotecha S., Mildner R.J., Prince L.R., et al. The role of neutrophil apoptosis in the resolution of acute lung injury in newborn infants // *Thorax*. 2003. Vol. 58, N 11. P. 961–967. doi: 10.1136/thorax.58.11.961
71. Amulic B, Cazalet C, Hayes GL, et al. Neutrophil function: from mechanisms to disease. *Annu Rev Immunol*. 2012;30:459–489. doi: 10.1146/annurev-immunol-020711-074942
72. Khaitov RM. *Immunology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 496 p. (In Russ).
73. Slayton WB, Li Y, Calhoun DA, et al. The first-appearance of neutrophils in the human fetal bone marrow cavity. *Early Hum Dev*. 1998;53(2):129–144. doi: 10.1016/s0378-3782(98)00049-8
74. Laver J, Duncan E, Abboud M, et al. High levels of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in cord blood of normal full-term neonates. *J Pediatr*. 1990;116(4):627–632. doi: 10.1016/s0022-3476(05)81617-8
75. Nauseef WM, Borregaard N. Neutrophils at work. *Nat Immunol*. 2014;15(7):602–611. doi: 10.1038/ni.2921
76. Jiao J, Dragomir AC, Kocabayoglu P, et al. Central role of conventional dendritic cells in regulation of bone marrow release and survival of neutrophils. *J Immunol*. 2014;192(7):3374–3382. doi: 10.4049/jimmunol.1300237
77. Tak T, Tesselaar K, Pillay J, et al. What's your age again? Determination of human neutrophil half-lives revisited. *J Leukoc Biol*. 2013;94(4):595–601. doi: 10.1189/jlb.1112571
78. Strydom N, Rankin SM. Regulation of circulating neutrophil numbers under homeostasis and in disease. *J Innate Immun*. 2013;5(4):304–314. doi: 10.1159/000350282
79. Edwards SW. *Biochemistry and physiology of the neutrophil*. Cambridge: Cambridge University Press; 2005.
80. Schmutz N, Henry E, Jopling J, Christensen RD. Expected ranges for blood neutrophil concentrations of neonates: the Manroe and Mouzinho charts revisited. *J Perinatol*. 2008;28(4):275–281. doi: 10.1038/sj.jp.7211916
81. Nittala S, Subbarao GC, Maheshwari A. Evaluation of neutropenia and neutrophilia in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(Suppl 5):100–103. doi: 10.3109/14767058.2012.715468
82. Christensen RD, Yoder BA, Baer VL, Snow GL. Early-onset neutropenia in small-for-gestational-age infants. *Pediatrics*. 2015;136(5):e1259–e1267. doi: 10.1542/peds.2015-1638
83. Liu G, Yang H, Chen X, et al. Modulation of neutrophil development and homeostasis. *Curr Mol Med*. 2013;13(8):1270–1283. doi: 10.2174/15665240113139990062
84. Lawrence SM, Corriden R, Nizet V. Age-Appropriate functions and dysfunctions of the neonatal neutrophil. *Front Pediatr*. 2017;5:23. doi: 10.3389/fped.2017.00023
85. Quinn MT, Gauss KA. Structure and regulation of the neutrophil respiratory burst oxidase: comparison with non-phagocyte oxidases. *J Leukoc Biol*. 2004;76(4):760–781. doi: 10.1189/jlb.0404216
86. Vorobyova NV, Kondratenko IV, Vakhlyarskaya S, et al. The role of the mitochondrial pore in the effector functions of human neutrophils. *Immunology*. 2020;41(1):42–53. (In Russ). doi: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-42-53
87. Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(8):519–531. doi: 10.1038/nri3024
88. Fox SE, Lu W, Maheshwari A, et al. The effects and comparative differences of neutrophil specific chemokines on neutrophil chemotaxis of the neonate. *Cytokine*. 2005;29(3):135–140. doi: 10.1016/j.cyto.2004.10.007
89. Weinberger B, Laskin DL, Mariano TM, et al. Mechanisms underlying reduced responsiveness of neonatal neutrophils

REFERENCES

1. Cuenca AG, Joiner DN, Gentile LF, et al. TRIF-dependent innate immune activation is critical for survival to neonatal gram-negative sepsis. *J Immunol*. 2015;194(3):1169–1177. doi: 10.4049/jimmunol.1302676
2. Kemp AS, Campbell DE. The neonatal immune system. *Seminars in Neonatology*. 1996; 1(2):67–75. doi: 10.1016/S1084-2756(05)80002-8
3. Azizia M, Lloyd J, Allen M, et al. Immune status in very preterm neonates. *Pediatrics*. 2012;129(4):e967–974. doi: 10.1542/peds.2011-1579
4. Urlichs F, Speer CP. Neutrophil function in preterm and term infants. *NeoReviews*. 2004;5(10):e417–e430. doi: 10.1542/neo.5-10-e417
5. Makoni M, Eckert J, Pereira AH, et al. Alterations in neonatal neutrophil function attributable to increased immature forms. *Early Hum Dev*. 2016;103:1–7. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2016.05.016
6. Ander SE, Diamond MS, Coyne CB. Immune responses at the maternal-fetal interface. *Sci Immunol*. 2019;4(31):eaat6114. doi: 10.1126/sciimmunol.aat6114

- to distinct chemoattractants. *J Leukoc Biol.* 2001;70(6):969–976. doi: 10.1016/j.cyto.2004.10.007
26. Raymond SL, Mathias BJ, Murphy TJ, et al. Neutrophil chemotaxis and transcriptomics in term and preterm neonates. *Transl Res.* 2017;190:4–15. doi: 10.1016/j.trsl.2017.08.003
 27. Kim SK, Keeney SE, Alpard SK, Schmalstieg FC. Comparison of L-selectin and CD11b on neutrophils of adults and neonates during the first month of life. *Pediatr Res.* 2003;53(1):132–136. doi: 10.1203/00006450-200301000-00022
 28. Carr R. Neutrophil production and function in newborn infants. *Br J Haematol.* 2000;110(1):18–28. doi: 10.1046/j.1365-2141.2000.01992.x
 29. Moriguchi N, Yamamoto S, Isokawa S, et al. Granulocyte functions and changes in ability with age in newborns; Report no. 2: activation of granulocyte functions by cytokines. *Pediatr Int.* 2006;48(1):22–28. doi: 10.1111/j.1442-200X.2006.02150.x
 30. Nussbaum C, Sperandio M. Innate immune cell recruitment in the fetus and neonate. *J Reprod Immunol.* 2011;90(1):74–81. doi: 10.1016/j.jri.2011.01.022
 31. McEvoy LT, Zakem-Cloud H, Tosi MF. Total cell content of CR3 (CD11b/CD18) and LFA-1 (CD11a/CD18) in neonatal neutrophils: relationship to gestational age. *Blood.* 1996;87(9):3929–3933.
 32. Anderson DC, Rothlein R, Marlin SD, et al. Impaired transendothelial migration by neonatal neutrophils: abnormalities of Mac-1 (CD11b/CD18)-dependent adherence reactions. *Blood.* 1990;76(12):2613–2621.
 33. Levy O. Impaired innate immunity at birth: deficiency of bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) in the neutrophils of newborns. *Pediatr Res.* 2002;51(6):667–669. doi: 10.1203/00006450-200206000-00001
 34. Decembrino L, De Amici M, De Silvestri A, et al. Plasma lactoferrin levels in newborn preterm infants with sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(23):2890–2893. doi: 10.1080/14767058.2016.1266479
 35. Linden JR, De Paepe ME, Laforce-Nesbitt SS, Bliss JM. Galectin-3 plays an important role in protection against disseminated candidiasis. *Med Mycol.* 2013;51(6):641–651. doi: 10.3109/13693786.2013.770607
 36. Fermino ML, Polli CD, Toledo KA, et al. LPS-induced galectin-3 oligomerization results in enhancement of neutrophil activation. *PLoS One.* 2011;6(10):e26004. doi: 10.1371/journal.pone.0026004
 37. Sundqvist M, Osla V, Jacobsson B, et al. Cord blood neutrophils display a galectin-3 responsive phenotype accentuated by vaginal delivery. *BMC Pediatr.* 2013;13:128. doi: 10.1186/1471-2431-13-128
 38. Haridan US, Mokhtar U, Machado LR, et al. A comparison of assays for accurate copy number measurement of the low-affinity Fc gamma receptor genes FCGR3A and FCGR3B. *PLoS One.* 2015;10(1):e0116791. doi: 10.1371/journal.pone.0116791
 39. Nagelkerke SQ, Kuijpers TW. Immunomodulation by IVIg and the Role of Fc-Gamma Receptors: Classic Mechanisms of Action after all? *Front Immunol.* 2015;5:674. doi: 10.3389/fimmu.2014.00674
 40. Filias A, Theodorou GL, Mouzopoulou S, et al. Phagocytic ability of neutrophils and monocytes in neonates. *BMC Pediatr.* 2011;11:29. doi: 10.1186/1471-2431-11-29
 41. Falconer AE, Carr R, Edwards SW. Impaired neutrophil phagocytosis in preterm neonates: lack of correlation with expression of immunoglobulin or complement receptors. *Biol Neonate.* 1995;68(4):264–269. doi: 10.1159/000244245
 42. Källman J, Schollin J, Schalèn C, et al. Impaired phagocytosis and opsonisation towards group B streptococci in preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1998;78(1):F46–50. doi: 10.1136/fn.78.1.f46
 43. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;1(1):CD001239. doi: 10.1002/14651858.CD001239.pub6
 44. Allen RC. Neutrophil leukocyte: combustive microbicidal action and chemiluminescence. *J Immunol Res.* 2015;2015:794072. doi: 10.1155/2015/794072
 45. Grunwell JR, Giacalone VD, Stephenson S, et al. Neutrophil dysfunction in the airways of children with acute respiratory failure due to lower respiratory tract viral and bacterial coinfections. *Sci Rep.* 2019;9(1):2874. doi: 10.1038/s41598-019-39726-w
 46. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004;303(5663):1532–1535. doi: 10.1126/science.1092385
 47. Mesa MA, Vasquez G. NETosis. *Autoimmune Dis.* 2013;2013:651497. doi: 10.1155/2013/651497
 48. Sørensen OE, Borregaard N. Neutrophil extracellular traps – the dark side of neutrophils. *J Clin Invest.* 2016;126(5):1612–1620. doi: 10.1172/JCI84538
 49. Desai J, Mulay SR, Nakazawa D, Anders HJ. Matters of life and death. How neutrophils die or survive along NET release and is “NETosis” = necroptosis? *Cell Mol Life Sci.* 2016;73(11-12):2211–2219. doi: 10.1007/s00018-016-2195-0
 50. Yost CC, Cody MJ, Harris ES, et al. Impaired neutrophil extracellular trap (NET) formation: a novel innate immune deficiency of human neonates. *Blood.* 2009;113(25):6419–6427. doi: 10.1182/blood-2008-07-171629
 51. Byrd AS, O’Brien XM, Laforce-Nesbitt SS, et al. NETosis in neonates: evidence of a reactive oxygen species-independent pathway in response to fungal challenge. *J Infect Dis.* 2016;213(4):634–639. doi: 10.1093/infdis/jiv435
 52. Bizzarro MJ, Dembry LM, Baltimore RS, Gallagher PG. Changing patterns in neonatal Escherichia coli sepsis and ampicillin resistance in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *Pediatrics.* 2008;121(4):689–696. doi: 10.1542/peds.2007-2171
 53. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, et al.; NICHD Neonatal Research Network. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2009;123(1):58–66. doi: 10.1542/peds.2007-3423
 54. Zeissig S, Blumberg RS. Life at the beginning: perturbation of the microbiota by antibiotics in early life and its role in health and disease. *Nat Immunol.* 2014;15(4):307–310. doi: 10.1038/ni.2847
 55. Kanoh S, Rubin BK. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(3):590–615. doi: 10.1128/CMR.00078-09
 56. Warner BB, Deych E, Zhou Y, et al. Gut bacteria dysbiosis and necrotising enterocolitis in very low birthweight infants: a prospective case-control study. Gut bacteria dysbiosis and necrotising enterocolitis in very low birthweight infants: a pro-

- spective case-control study. *Lancet*. 2016;387(10031):1928–1936. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00081-7
57. Khosravi A, Yáñez A, Price JG, et al. Gut bacteria dysbiosis and necrotising enterocolitis in very low birthweight infants: a prospective case-control study. Gut microbiota promote hematopoiesis to control bacterial infection. *Cell Host Microbe*. 2014;15(3):374–381. doi: 10.1016/j.chom.2014.02.006
 58. Iwamura C, Bouladoux N, Belkaid Y, et al. Sensing of the microbiota by NOD1 in mesenchymal stromal cells regulates murine hematopoiesis. *Blood*. 2017;129(2):171–176. doi: 10.1182/blood-2016-06-723742
 59. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell*. 2016;165(6):1332–1345. doi: 10.1016/j.cell.2016.05.041
 60. Vieira AT, Galvão I, Macia LM, et al. Dietary fiber and the short-chain fatty acid acetate promote resolution of neutrophilic inflammation in a model of gout in mice. *J Leukoc Biol*. 2017;101(1):275–284. doi: 10.1189/jlb.3A1015-453RRR
 61. Guo C, Xie S, Chi Z, et al. Bile acids control inflammation and metabolic disorder through inhibition of NLRP3 inflammasome. *Immunity*. 2016;45(4):802–816. doi: 10.1016/j.immuni.2016.09.008
 62. Kobayashi SD, Voyich JM, Whitney AR, DeLeo FR. Spontaneous neutrophil apoptosis and regulation of cell survival by granulocyte macrophage-colony stimulating factor. *J Leukoc Biol*. 2005;78(6):1408–1418. doi: 10.1189/jlb.0605289
 63. Contrino J, Krause PJ, Slover N, Kreuzer D. Elevated interleukin-1 expression in human neonatal neutrophils. *Pediatr Res*. 1993;34(3):249–252. doi: 10.1203/00006450-199309000-00002
 64. Wynn JL, Levy O. Role of innate host defenses in susceptibility to early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol*. 2010;37(2):307–337. doi: 10.1016/j.clp.2010.04.001
 65. Hou PC, Yu HR, Kuo HC, et al. Different modulating effects of adenosine on neonatal and adult polymorphonuclear leukocytes. *Scientific World Journal*. 2012;2012:387923. doi: 10.1100/2012/387923
 66. Sundqvist M, Osla V, Jacobsson B, et al. Cord blood neutrophils display a galectin-3 responsive phenotype accentuated by vaginal delivery. *BMC Pediatr*. 2013;13:128. doi: 10.1186/1471-2431-13-128
 67. Liu W, Yan M, Sugui JA, et al. Olfm4 deletion enhances defense against *Staphylococcus aureus* in chronic granulomatous disease. *J Clin Invest*. 2013;123(9):3751–3755. doi: 10.1172/JCI168453
 68. Welin A, Amirbeagi F, Christenson K, et al. The human neutrophil subsets defined by the presence or absence of OLFM4 both transmigrate into tissue in vivo and give rise to distinct NETs in vitro. *PLoS One*. 2013;8(7):e69575. doi: 10.1371/journal.pone.0069575
 69. Hanna N, Vasquez P, Pham P, et al. Mechanisms underlying reduced apoptosis in neonatal neutrophils. *Pediatr Res*. 2005;57(1):56–62. doi: 10.1203/01.PDR.0000147568.14392.F0
 70. Kotecha S, Mildner RJ, Prince LR, et al. The role of neutrophil apoptosis in the resolution of acute lung injury in newborn infants. *Thorax*. 2003;58(11):961–967. doi: 10.1136/thorax.58.11.961

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Мухин Владимир Евгеньевич;

адрес: Россия, 119435, Москва, ул. Погодинская, д. 10,

стр. 1; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8973-7890>;

eLibrary SPIN: 9048-2290;

e-mail: muhinvldmr@gmail.com

Соавторы:

Панкратьева Людмила Леонидовна, д.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1339-4155>;

eLibrary SPIN: 7247-8572;

e-mail: liudmila.pankratyeva@gmail.com

Ярцев Михаил Николаевич, д.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0952-2801>;

eLibrary SPIN: 7411-6674; e-mail: m_yartsev@mail.ru

Володин Николай Николаевич, д.м.н.,

профессор, академик РАН;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2667-8229>;

eLibrary SPIN: 1899-7484; e-mail: 0209nnv@mail.ru

AUTHORS' INFO

Corresponding author:

Vladimir E. Mukhin;

address: 10 bld. 1 Pogodinskaya street, 119435, Moscow,

Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8973-7890>;

eLibrary SPIN: 9048-2290;

e-mail: muhinvldmr@gmail.com

Co-authors:

Liudmila L. Pankratyeva, MD, Dr. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1339-4155>;

eLibrary SPIN: 7247-8572;

e-mail: liudmila.pankratyeva@gmail.com

Mikhail N. Yartsev, MD, Dr. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0952-2801>;

eLibrary SPIN: 7411-6674; e-mail: m_yartsev@mail.ru

Nikolay N. Volodin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,

Academician of the Russian Academy of Sciences;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2667-8229>;

eLibrary SPIN: 1899-7484; e-mail: 0209nnv@mail.ru