

Нетозобразующая способность нейтрофилов у пациентов с язвенным колитом

Г.Р. Бикбавова[✉], <https://orcid.org/0000-0001-9252-9152>, galiya1976@mail.ru

М.А. Ливзан, <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>, mlivzan@yandex.ru

Д.Г. Новиков, <https://orcid.org/0000-0002-4339-2222>, novikov.dm.omsk@gmail.com

А.Н. Золотов, <https://orcid.org/0000-0002-6775-323X>, azolotov@mail.ru

Н.А. Кириченко, <https://orcid.org/0000-0002-8411-0973>, honomer_1608@mail.ru

Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

Резюме

Введение. Основой патогенеза язвенного колита (ЯК) являются повреждение слизистой оболочки кишки, повышение экспрессии провоспалительных цитокинов и активация воспалительных клеток, включая нейтрофилы. Степень инфильтрации нейтрофилами слизистой оболочки кишки определяет тяжесть клинических проявлений, эндоскопической картины и системные проявления воспаления.

Цель. Сопоставить показатели системной воспалительной реакции с изменением способности нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек у пациентов с ЯК.

Материалы и методы. В исследование включено 33 пациента с ЯК (группа ЯК), группу Контроль составили 20 здоровых добровольцев. Определяли способность нейтрофилов к формированию внеклеточных нейтрофильных ловушек (НВЛ) *ex vivo* в обеих группах. Результат стимуляции оценивали методом люминесцентной микроскопии, определяя процентное отношение интактных нейтрофилов, нейтрофилов разной степени активации, клеток раннего нетоза, внеклеточных ловушек в виде облака, окружающего нейтрофил – облаковидных НВЛ, внеклеточных ловушек в виде нитей – нитевидных НВЛ. Рассчитывали коэффициент захвата внеклеточных ловушек.

Результаты. В препарате нейтрофилов в группе ЯК после стимуляции визуализировали значительно большие доли клеток раннего нетоза ($p = 0,0003$), облаковидных НВЛ ($p < 0,0001$), нитевидных НВЛ ($p = 0,0048$) и гиперактивированных нейтрофилов в сравнении с аналогичными показателями, определенными в группе Контроль. У пациентов с ЯК процентное отношение интактных и гипоактивированных нейтрофилов было значительно меньше (соответственно $p < 0,0001$, $p = 0,0012$), а коэффициент захвата внеклеточных ловушек в группе ЯК – значительно ниже ($p = 0,0078$).

Выводы. Исследование подтверждает, что анализ способности нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек у пациентов с ЯК имеет диагностическое и прогностическое значение. Он позволяет оценить не только тяжесть воспаления, но и выявить механизмы аномального иммунитета при аутоиммунных патологиях, включая ЯК. Мониторинг нетоза помогает определить глубину ремиссии, что важно для профилактики осложнений заболевания. Интеграция этого подхода в диагностические алгоритмы может оптимизировать наблюдение за пациентами и улучшить результаты терапии.

Ключевые слова: нейтрофильные внеклеточные ловушки, нетоз, способность нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек, SIRI, SII, AISI

Для цитирования: Бикбавова ГР, Ливзан МА, Новиков ДГ, Золотов АН, Кириченко НА. Нетозобразующая способность нейтрофилов у пациентов с язвенным колитом. *Медицинский совет*. 2025;19(8):152–161. <https://doi.org/10.21518/ms2025-227>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Neutrophil extracellular traps in patients with ulcerative colitis

Galiya R. Bikbavova[✉], <https://orcid.org/0000-0001-9252-9152>, galiya1976@mail.ru

Maria A. Livzan, <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>, mlivzan@yandex.ru

Dmitry G. Novikov, <https://orcid.org/0000-0002-4339-2222>, novikov.dm.omsk@gmail.com

Alexander N. Zolotov, <https://orcid.org/0000-0002-6775-323X>, azolotov@mail.ru

Nikolay A. Kirichenko, <https://orcid.org/0000-0002-8411-0973>, honomer_1608@mail.ru

Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia

Abstract

Introduction. The pathogenesis of ulcerative colitis (UC) is based on damage to the intestinal mucosa, increased expression of proinflammatory cytokines, and activation of inflammatory cells, including neutrophils. The degree of neutrophil infiltration of the intestinal mucosa determines the severity of clinical manifestations, endoscopic findings, and systemic manifestations of inflammation.

Aim. The study was to compare the parameters of the systemic inflammatory response with changes in the ability of neutrophils to form extracellular traps in patients with ulcerative colitis (UC).

Materials and methods. The study included 33 patients with UC (group UC), the control group consisted of 20 healthy volunteers (group Control). The ability of neutrophils to form extracellular neutrophil traps (NETs) ex vivo in both groups was determined. The result of stimulation was evaluated by luminescent microscopy, determining the percentage of intact neutrophils, neutrophils of varying degrees of activation, early netosis cells, extracellular traps in the form of a cloud surrounding neutrophil – cloud-shaped NETs, extracellular traps in the form of filaments – filamentous NETs. The capture coefficient of extracellular traps was calculated.

Results. After stimulation, significantly large proportions of early netosis cells ($p = 0.0003$), cloud-shaped NETs ($p < 0.0001$), filamentous NETs ($p = 0.0048$) and hyperactivated neutrophils were visualized in the neutrophil preparation of patients with UC in comparison with similar indicators determined in the comparison group. In UC patients, the percentage of intact and hypoactivated neutrophils was significantly lower ($p < 0.0001$; $p = 0.0012$, respectively), and the extracellular traps capture coefficient in the UC group was significantly lower ($p = 0.0078$).

Conclusions. The study confirms that the analysis of the ability of neutrophils to form extracellular traps in patients with UC has diagnostic and prognostic value. It allows us to assess not only the severity of inflammation, but also to identify the mechanisms of abnormal immunity in autoimmune pathologies, including UC. Monitoring of netosis helps to determine the depth of remission, which is important for the prevention of complications of the disease. Integrating this approach into diagnostic algorithms can optimize patient monitoring and improve treatment outcomes.

Keywords: neutrophil extracellular traps, netosis, the ability of neutrophils to form extracellular traps, SIRI, SII, AISI

For citation: Bikbavova GR, Livzan MA, Novikov DG, Zolotov AN, Kirichenko NA. Neutrophil extracellular traps in patients with ulcerative colitis. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(8):152–161. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-227>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Язвенный колит (ЯК) – это хроническое воспалительное заболевание толстой кишки, которое характеризуется иммунным воспалением ее слизистой оболочки [1]. Современные исследования свидетельствуют о том, что данная патология возникает у генетически предрасположенных лиц под влиянием факторов окружающей среды [2], что отражается на состоянии микробиоценоза кишечника с изменением его барьерной функции и приводит к аномальному иммунному ответу [3, 4]. Характерными особенностями ЯК являются рецидивирующее течение, возможность развития осложнений и малигнизации [5]. Социальная значимость данной патологии обусловлена необходимостью проведения пожизненной дорогостоящей терапии, непрерывным мониторингом за активностью процесса, высоким риском инвалидизации, трудоспособным возрастом больных [6]. Современная тактика ведения пациентов заключается в изменении естественного течения воспалительного аутоиммунного процесса, достижении клинической, лабораторной и эндоскопической ремиссии заболевания, персонализированном подходе с возможностью выбора лекарственного препарата из постоянно пополняющегося арсенала, определить оптимальный режим его дозирования, а также форму введения [7, 8].

Основой патогенеза ЯК являются повреждение слизистой оболочки кишки, повышение экспрессии провоспалительных цитокинов и активация воспалительных клеток, включая нейтрофилы [9]. Начиная с 2016 г. активно исследуется вопрос применения индексов системного воспаления и системного воспалительного ответа при различных патологических состояниях, включая хроническое воспаление, аутоиммунные [10],

сердечно-сосудистые заболевания [11], онкологическую патологию [12] и инфекционные процессы [13]. Опубликованные данные указывают, что индексы SIRI, SII, AISI – это высокочувствительные показатели воспаления и прогностические маркеры течения процесса [14, 15].

В свою очередь, степень инфильтрации нейтрофилами слизистой оболочки кишки определяет тяжесть клинических проявлений, эндоскопической картины и системные проявления воспаления [16]. Нейтрофилы в ответ на встречу с патогеном могут высвобождать нейтрофильные внеклеточные ловушки (НВЛ), которые представляют собой паутинообразную сеть, состоящую из деконденсированных нитей ДНК, антимикробных белков и гистонов [17]. Потенциальными триггерами нетоза могут выступать не только микробы и/или их компоненты, но и активированные тромбоциты, иммунные комплексы и цитокины [18, 19]. Локальное воспаление с избыточной экспрессией провоспалительных цитокинов и других субстанций сопровождается активацией нейтрофилов с избыточным формированием НВЛ, что способствует прогрессированию процесса при ЯК, трансформируя его в системный воспалительный многокомпонентный ответ [20]. Предполагают, что НВЛ являются своеобразным мостом между локальной и системной воспалительной реакцией, запуская аутоиммунный каскад повреждения [21]. Детальное изучение потенциальной роли НВЛ в развитии ЯК вероятно позволит рассматривать отдельные элементы феномена нетоза в качестве биомаркера эффективности лечебных мероприятий, а также может использоваться для определения глубины ремиссии заболевания.

Цель – сопоставить показатели системной воспалительной реакции с изменением способности нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек у пациентов с ЯК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 33 пациентов с ЯК (группа ЯК), контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев (группа Контроль) сопоставимого возраста с исследуемой группой. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №97 от 12.10.2017). Все пациенты с ЯК получали терапию согласно действующим клиническим рекомендациям [1].

Критерии включения в группу ЯК: наличие установленного диагноза ЯК; возраст 18 лет и старше; подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии невключения в группу больных ЯК: отказ или отсутствие возможности дать информированное согласие; наличие любой другой патологии толстой кишки; наличие в анамнезе онкологических заболеваний, туберкулеза или положительной реакции на ВИЧ-инфекцию, гепатит В, гепатит С, сифилис; наличие тяжелой сопутствующей патологии; беременность или период лактации. В соответствии с критериями включения / невключения в исследовании приняли участие 33 больных ЯК, медиана возраста которых составила 39,0 (24,0; 49,0). Среди них женщин – 15 (45,5%), мужчин – 18 (54,5%).

Распределение пациентов с ЯК в зависимости от характеристик заболевания представлено в *таблице*.

Для проведения сравнительного анализа набрана группа Контроль, включающая 20 практически здоровых лиц, медиана возраста которых 33,00 (26,00; 53,00), из них 9 женщин и 11 мужчин. Критерии невключения в данную группу соответствуют критериям невключения в группу ЯК

● **Таблица.** Распределение пациентов с язвенным колитом в зависимости от характеристик заболевания

● **Table.** Distribution of patients with UC depending on the characteristics of the disease

Критерий классификации	Пациенты с ЯК (n = 33), 100%
Течение заболевания	
Острое	4 (12,12%)
Хроническое рецидивирующее	21 (63,64%)
Хроническое непрерывное	8 (24,24%)
Степень тяжести текущей атаки по классификации Truelove – Witts	
Легкая	10 (30,30%)
Среднетяжелая	13 (39,40%)
Тяжелая	7 (21,21%)
Ремиссия	3 (9,09%)
Протяженность макроскопического поражения при эндоскопическом исследовании толстой кишки (Монреальская классификация)	
Тотальное поражение	18 (54,55%)
Левостороннее поражение	12 (36,36%)
Проктит	3 (9,09%)

Примечание. ЯК – язвенный колит.

и дополнены любой патологией, установленной во время прохождения диспансеризации.

Исследование способности нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек у здоровых добровольцев и пациентов с ЯК проводили в центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. Взятие образцов гепаринизированной венозной крови в исследуемых группах проводили в вакуумную пробирку с наполнителем лития гепарином натошак, при условии предшествующего 10-часового голодания, отсутствия чрезмерных физических нагрузок накануне исследования, для женщин – вне *mensis* и не принимающих гормональные контрацептивные препараты.

Нейтрофилы выделяли из образцов гепаринизированной венозной крови на градиенте плотности фиколла-верографина (1,077–1,105 г/мл) [22]. После градиентного центрифугирования нейтрофилы на границе градиентов плотности формировали кольцо. После двукратного отмывания нейтрофилов физиологическим раствором хлорида натрия, концентрацию гранулоцитов доводили до 5×10^6 клеток на 1 мл. Жизнеспособность нейтрофилов оценивали, окрашивая клетки трипановым синим. При микроскопии полученной взвеси клеток было идентифицировано 97% нейтрофилов, среди которых доля жизнеспособных клеток составляла более 95%.

Оценивали способность нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек, используя оригинальную методику [23], которая предполагает *ex vivo* стимуляцию изолированной фракции нейтрофилов неспецифическим антигенным стимулятором (смесь бактерий *Lactobacillus (L.) reuteri*, *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* и *Bifidobacterium longum* в составе коммерческого пробиотика). Нейтрофилы инкубировались в течение 30 мин при 37 °C в присутствии антигенного стимулятора. В качестве отрицательного контроля исследовали нейтрофилы, которые инкубировались в тех же условиях в присутствии сопоставимого по объему стерильного физиологического раствора хлорида натрия. Затем 7 мкл взвеси нейтрофилов наносили на обезжиренное предметное стекло, окрашивали 2 мкл пропидия йодида и 2 мкл моноклональных антител к CD15, меченных FITC (Dako-Agilent, США). Готовили препарат «раздавленная капля». Результат оценивали при помощи люминесцентной микроскопии на микроскопе Микмед-2 вар. 11, используя светофильтры, обеспечивающие возбуждающее люминесценцию излучение (длина волны 450–480 нм), и регистрацию эмиссии (длина волны 515 нм). Посредством люминесцентной микроскопии в приготовленном препарате нейтрофилов подсчитывали, а затем определяли процентное отношение:

- 1) интактных нейтрофилов,
- 2) гипоактивированных нейтрофилов,
- 3) активированных нейтрофилов,
- 4) гиперактивированных нейтрофилов,
- 5) клеток раннего нетоза,
- 6) внеклеточных ловушек в виде облака, окружающего нейтрофил – облаковидных НВЛ,
- 7) внеклеточных ловушек в виде нитей – нитевидных НВЛ (рис. 1).

Рассчитывали коэффициент захвата внеклеточных ловушек – отношение абсолютного числа бактерий, захваченных внеклеточными ловушками, к абсолютному количеству внеклеточных ловушек облаковидного и нитевидного типов.

Объем лабораторных методов исследования определялся в соответствии с клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению ЯК и включал развернутый общий анализ крови для диагностики анемии и определения степени активности ЯК. При интерпретации результатов особое внимание обращалось на уровень гемоглобина, количество лейкоцитов и показатели лейкоцитарной формулы, скорость оседания эритроцитов, количество тромбоцитов.

Изучаемые индексы системного воспаления были рассчитаны по следующим формулам:

SIRI – индекс системного воспалительного ответа = количество нейтрофилов × количество моноцитов ÷ количество лимфоцитов;

SII – индекс системного воспаления = количество нейтрофилов × количество тромбоцитов ÷ количество лимфоцитов;

АISI – совокупный системный индекс воспаления = количество нейтрофилов × количество моноцитов × количество тромбоцитов ÷ количество лимфоцитов.

Исследования методом ИФА выполнялось на лабораторной базе АМЦ ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ (главный врач – д.м.н., доцент Индутный Антон Васильевич) и Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ (заведующий – к.м.н., доцент Новиков Дмитрий Георгиевич).

При взятии образцов биоматериала руководствовались актуальными требованиями, предъявляемыми к обеспечению преаналитического этапа лабораторных

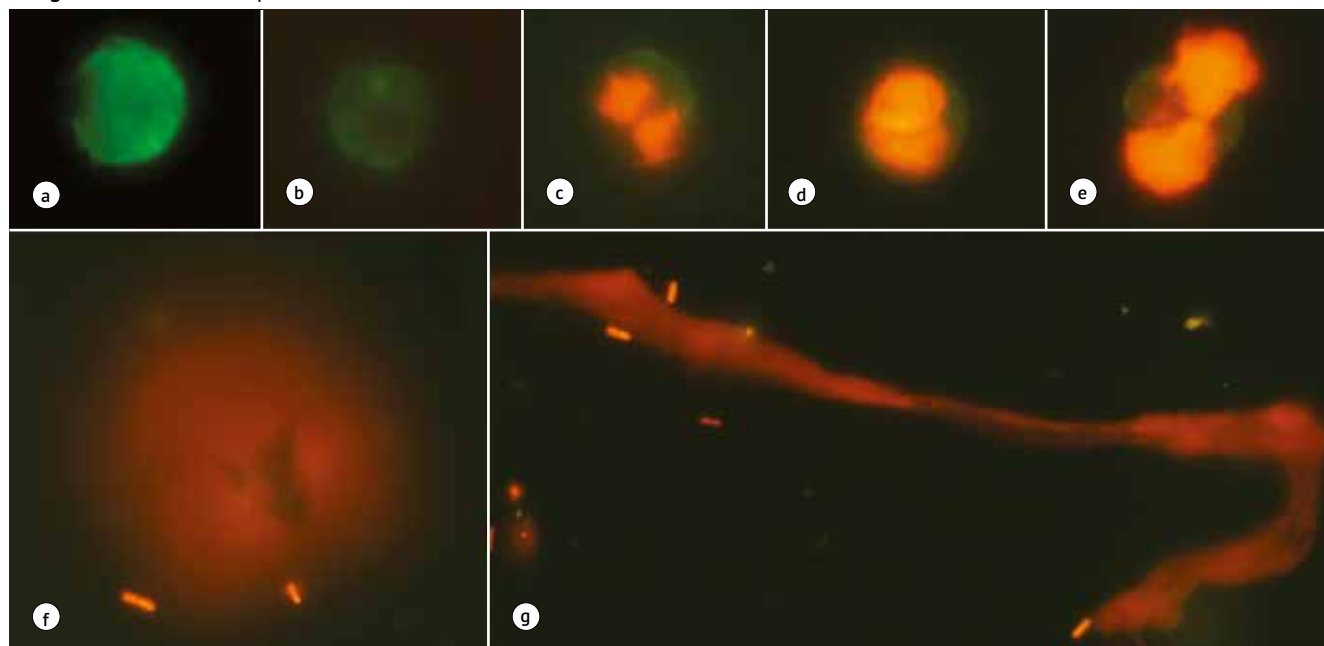
исследований (ГОСТ Р 53079.4–2008 «Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 4. Правила ведения преаналитического этапа»).

Исследование TNF-α, IL-6, СРБ и прокальцитонина проводилось с использованием тест-систем альфа-ФНО-ИФА-Бест, Интерлейкин 6-ИФА-БЕСТ, Прокальцитонин-ИФА-БЕСТ, СРБ-ИФА-БЕСТ высокочувствительный соответственно. Определение указанных выше аналитов проводилось в образцах периферической венозной крови. Все ИФА-исследования выполнялись в строгом соответствии с инструкциями производителя. Результаты ИФА-исследований регистрировали при помощи планшетного фотометра iMark (Bio-Rad, США) с программным обеспечением Zemfira 4.0

Для статистической обработки данных использовались программы IBM SPSS Statistics v.23 и STATISTICA 10.0. Нормальность распределения количественных переменных оценивали с использованием критерия Шапиро – Уилка (W). Количественные данные представлены в формате медианы (Медиана) и межквартильного размаха [Q1–Q3]. При сравнении 2 независимых групп наблюдений использовался U-критерий Манна – Уитни. Сопряженность варьирования значений между показателями *ex vivo* способности нейтрофилов к формированию НВЛ и концентрациями цитокинов IL-6 и TNF-α, индексом системного воспалительного ответа, индексом системного воспаления, совокупным системным индексом воспаления, концентрацией прокальцитонина в сыворотке крови и концентрацией СРБ в сыворотке крови оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции r-Спирмена. Статистически значимыми считали различия в сравниваемых группах при достигнутом уровне статистической значимости менее 0,05 ($p < 0,05$).

● **Рисунок 1.** Интактные нейтрофилы

● **Figure 1.** Intact neutrophils



Примечание: а – нейтрофилы разной степени активации: гипоактивированные нейтрофилы (b), активированные нейтрофилы (c), гиперактивированные нейтрофилы (d), клетка раннего нетоза (e); нейтрофильные внеклеточные ловушки: облаковидные НВЛ (f), нитевидные НВЛ (g). Люминесцентная микроскопия, x1000.

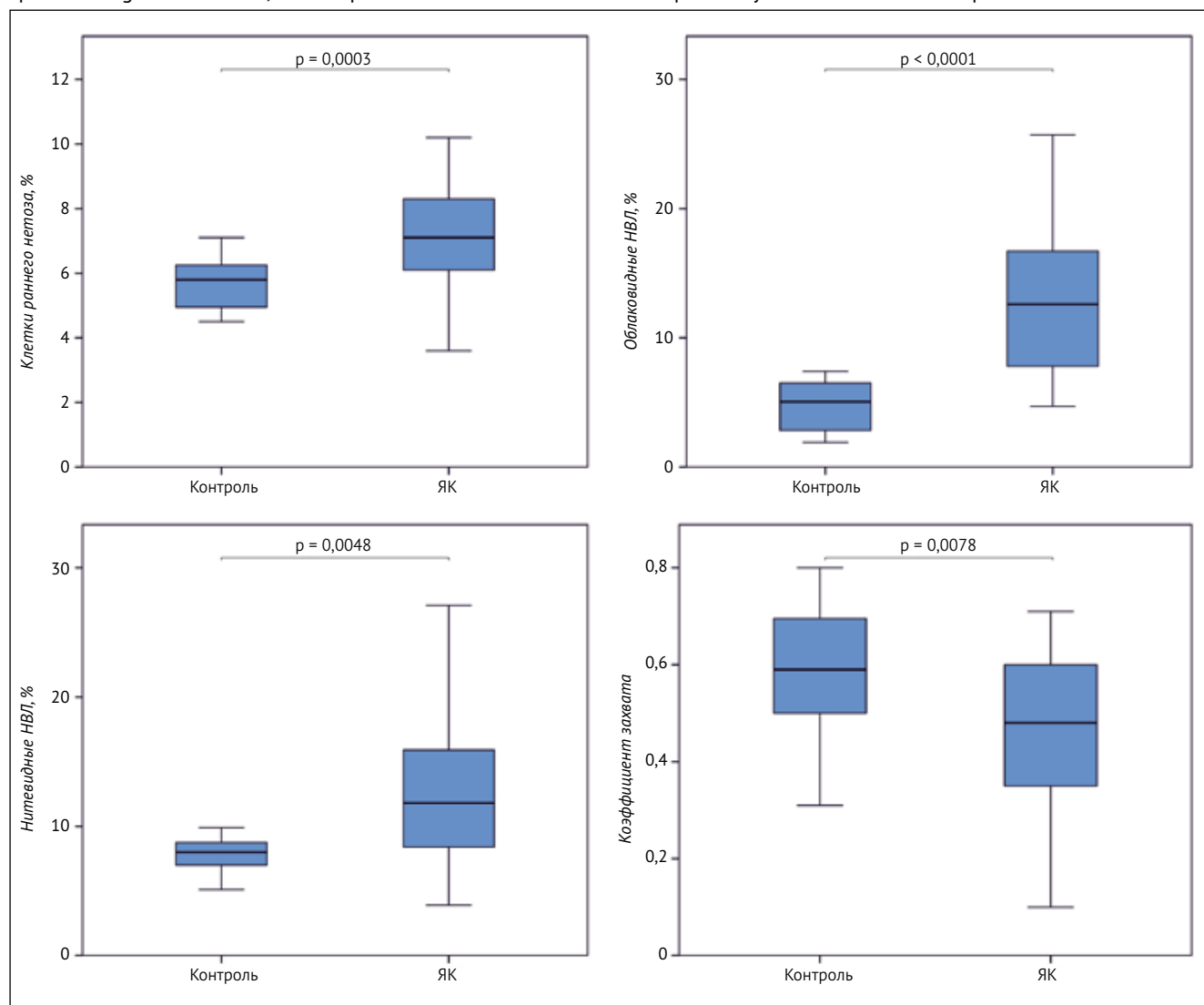
РЕЗУЛЬТАТЫ

Показатели способности нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек имели существенные отличия в исследуемых группах. В группе ЯК нейтрофилы статистически значимо чаще формировали нитевидные НВЛ (критерий Манна – Уитни, $p = 0,0048$) в сравнении с группой Контроль (рис. 2). Медиана и межквартильный размах нитевидных НВЛ в группе ЯК составили $Me = 11,8$ (8,4; 15,9), в группе Контроль – $8,0$ (7,0; 8,8) (рис. 2). Примечательно, что аналогичная закономерность наблюдалась в отношении облаковидных НВЛ. У пациентов с ЯК нейтрофилы после инкубации с неспецифическим антигенным стимулятором статистически значимо больше ($p < 0,0001$) формировали облаковидные НВЛ (рис. 2). Медиана и межквартильный размах облаковидных НВЛ

в группе ЯК и Контроль составили $12,6$ (7,8; 16,7) и $5,1$ (2,9; 6,5) соответственно (рис. 2). Полученные данные свидетельствуют о повышении способности нейтрофилов к формированию нитевидных и облаковидных НВЛ у пациентов с ЯК. Несмотря на тот факт, что способность нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек у пациентов с ЯК была выше, чем в группе Контроль способность НВЛ к захвату бактерий в группе ЯК была значимо ниже ($p = 0,0078$) (рис. 2). Коэффициент захвата в группе ЯК составил лишь $Me = 0,48$ (0,35; 0,60), тогда как в группе Контроль он составил $Me = 0,59$ (0,50; 0,69). Снижение способности НВЛ к захвату бактерий может свидетельствовать о преобладании патологических эффектов НВЛ над их защитными функциями у больных ЯК. О повышении готовности нейтрофилов сформировать внеклеточную ловушку свидетельствовало значимое

● **Рисунок 2.** Процентное отношение клеток раннего нетоза, облаковидных и нитевидных НВЛ в препарате изолированной фракции нейтрофилов здоровых волонтеров (группа Контроль) и пациентов с язвенным колитом (группа ЯК) после стимуляции *ex vivo* неспецифическим антигенным стимулятором, коэффициент захвата НВЛ – количество бактерий, захваченных НВЛ в пересчете на 1 сеть

● **Figure 2.** Percentage of early netosis cells, cloud-shaped NETs and filamentous NETs in the preparation of isolated neutrophil fraction of healthy volunteers (group Control) and patients with ulcerative colitis (group UC) after *ex vivo* stimulation with non-specific antigenic stimulant, NETs capture ratio – number of bacteria captured by NETs in terms of 1 trap



($p = 0,0003$) увеличение в препарате доли клеток раннего нетоза после стимуляции нейтрофилов *ex vivo* – в группе Контроль доля клеток раннего нетоза составила 5,8 (5,0; 6,3), а в группе ЯК – 7,1 (6,1; 8,3).

В контрольной группе после неспецифической антигенной *ex vivo* стимуляции нейтрофилы преимущественно формировали нитевидные НВЛ. Однако в группе пациентов с ЯК нейтрофилы формировали оба типа НВЛ (облаковидные и нитевидные). Так как формирование НВЛ облаковидного типа не является вариантом нормы, способность нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек у пациентов с ЯК изменяется принципиально. Таким образом, формирование облаковидных НВЛ в группе пациентов с ЯК свидетельствует об иммунопатологическом процессе.

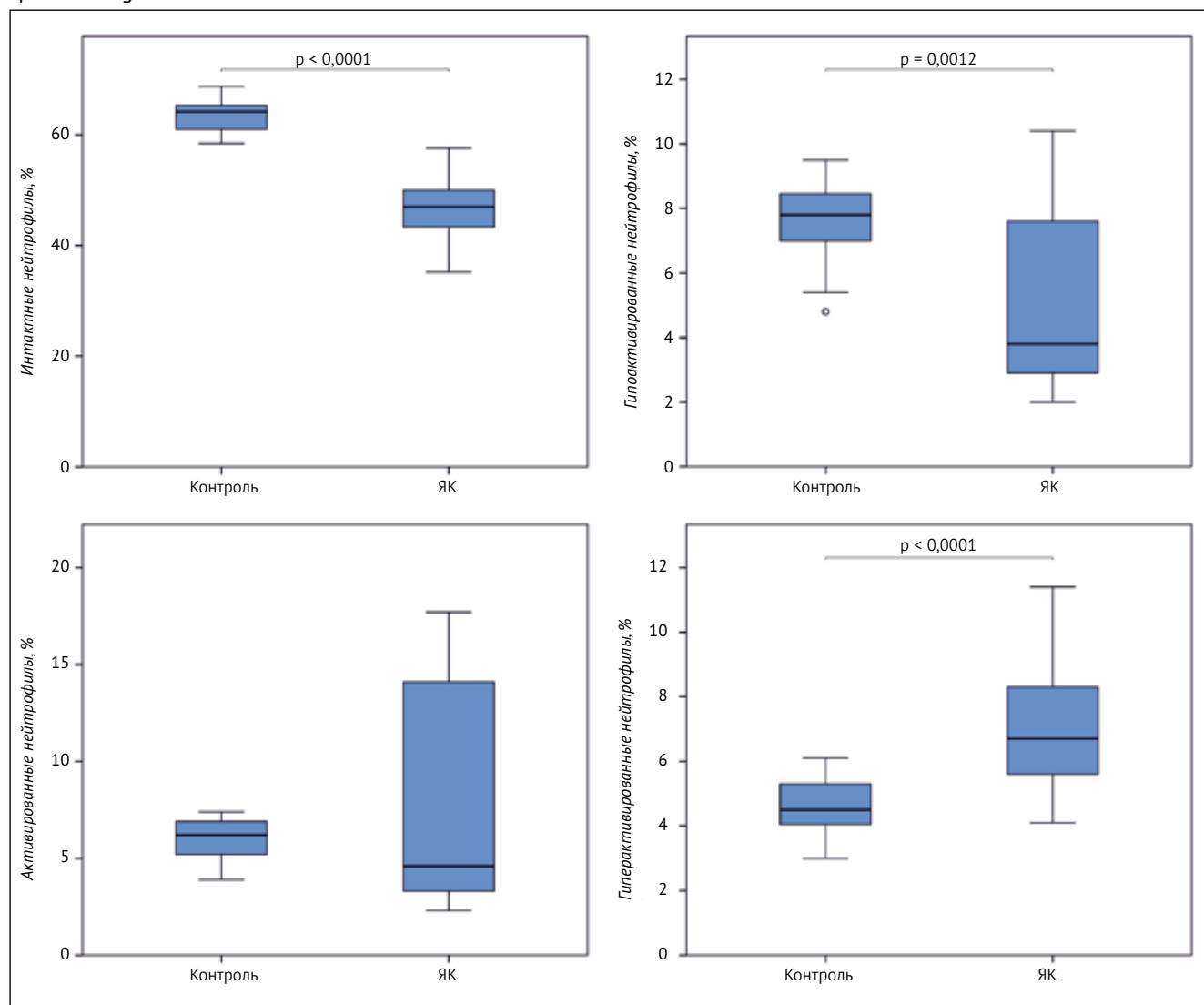
После *ex vivo* воздействия антигенного стимулятора на нейтрофилы контрольной группы доля интактных

нейтрофилов в препарате нейтрофилов составила $Me = 64,2$ (61,0; 65,3), в группе ЯК – $Me = 47,0$ (43,3; 50,0). Таким образом, содержание интактных нейтрофилов у пациентов с ЯК было значимо ниже (критерий Манна – Уитни, $p < 0,0001$) в сравнении с группой Контроль (рис. 3). У пациентов группы ЯК процент гипоактивированных нейтрофилов был значимо ниже ($p = 0,0012$; рис. 3), а гиперактивированных – выше, чем в группе Контроль ($p < 0,0001$; рис. 3). При этом процент активированных форм нейтрофилов значимо не отличался между исследуемыми группами, однако в группе ЯК наблюдался более широкий межквартильный размах по сравнению с группой Контроль, то есть наблюдалась тенденция к усилению процесса активации нейтрофилов.

Индексы системного воспалительного ответа (SIRI), системного воспаления (SII) и совокупный системный

● **Рисунок 3.** Процентное отношение интактных, гипоактивированных, активированных и гиперактивированных нейтрофилов в препарате изолированной фракции нейтрофилов здоровых волонтеров (группа Контроль) и пациентов с язвенным колитом (группа ЯК) после стимуляции *ex vivo* неспецифическим антигенным стимулятором

● **Figure 3.** Percentage of intact, hypoactivated, activated and hyperactivated neutrophils in the preparation of isolated neutrophil fraction of healthy volunteers (group Control) and patients with ulcerative colitis (group UC) after *ex vivo* stimulation with non-specific antigenic stimulant



индекс воспаления (AISI), рассчитанные в группе ЯК, были значимо выше (соответственно $p = 0,0003$, $p = 0,0307$, $p = 0,0003$) в сравнении с группой Контроль, что подтверждает присутствие системного воспалительного процесса у пациентов с ЯК (рис. 4). Общепризнанным дополнительным маркером системного воспаления является концентрация прокальцитонина в сыворотке крови, медиана которого в группе ЯК составила 0,07 (0,04; 0,11), что было значимо выше ($p = 0,0073$) в сравнении с концентрацией, определенной в группе Контроль – Me = 0,04 (0,03; 0,05) (рис. 4).

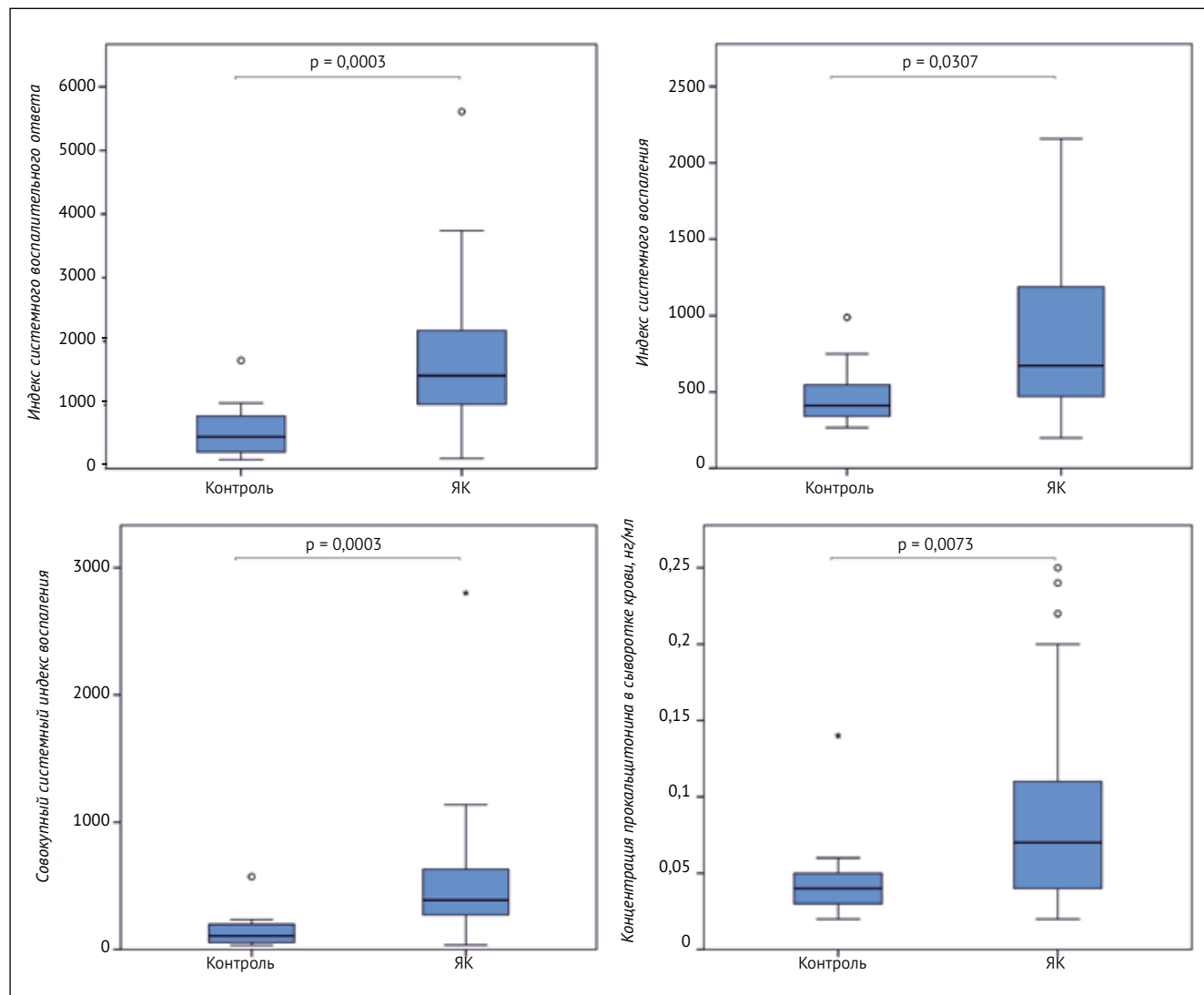
У пациентов с ЯК концентрации цитокинов IL-6, TNF- α (рис. 5) и СРБ (рис. 6) в сыворотке крови были статистически значимо выше (критерий Манна – Уитни, $p < 0,0001$) в сравнении с группой Контроль.

Исследование корреляционных связей в группе ЯК показало наличие 2 сильных положительных связей между СРБ и процентом облаковидных НВЛ ($r = 0,580$;

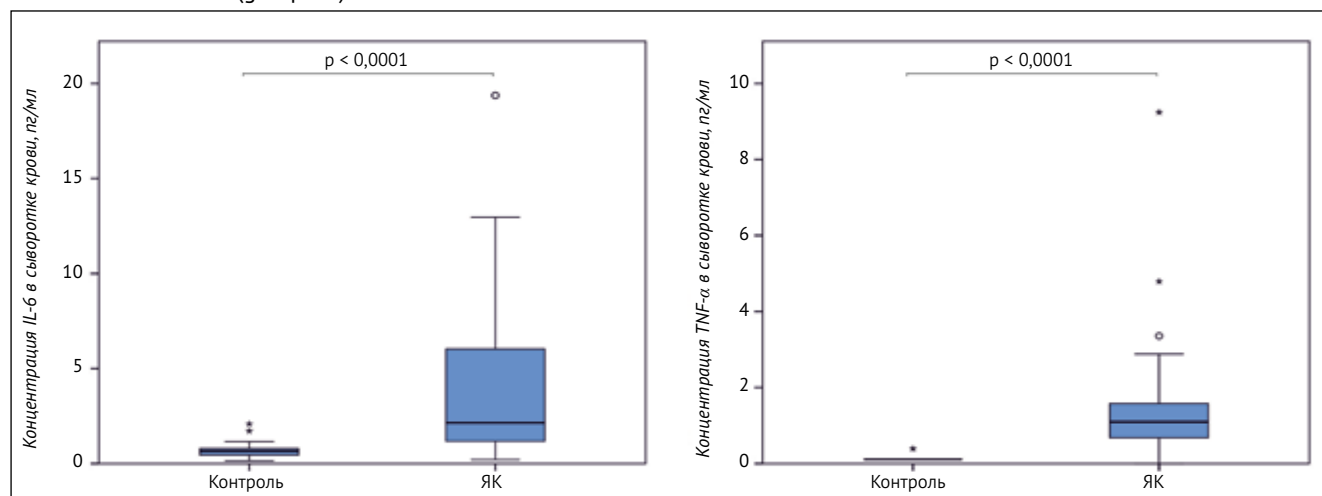
$p < 0,01$) и нитевидных НВЛ ($r = 0,547$; $p < 0,01$), одной отрицательной сильной связи между СРБ и долей активированных нейтрофилов в препарате гранулоцитов после антигенной стимуляции ($r = -0,555$; $p < 0,01$), одной средней положительной связи между СРБ и процентом клеток раннего нетоза в препарате после антигенной стимуляции ($r = 0,368$; $p < 0,05$), 2 средних отрицательных связей между СРБ и гипоактивированными и гиперактивированными формами нейтрофилов в препарате после антигенной стимуляции (соответственно $r = -0,490$; $r = -0,487$; $p < 0,01$). Корреляционная связь между концентрацией IL-6 и интактными формами нейтрофилов в препарате после антигенной стимуляции была отрицательной средней силы ($r = -0,473$; $p < 0,05$). Концентрация прокальцитонина продемонстрировала наличие средней положительной связи между индексом системного воспалительного ответа ($r = 0,475$; $p < 0,05$) и концентрацией TNF- α ($r = 0,414$; $p < 0,05$).

● **Рисунок 4.** Индекс системного воспалительного ответа (SIRI), индекс системного воспаления (SII), совокупный системный индекс воспаления (AISI), концентрация прокальцитонина в сыворотке крови (нг/мл) у здоровых волонтеров (группа Контроль) и пациентов с язвенным колитом (группа ЯК)

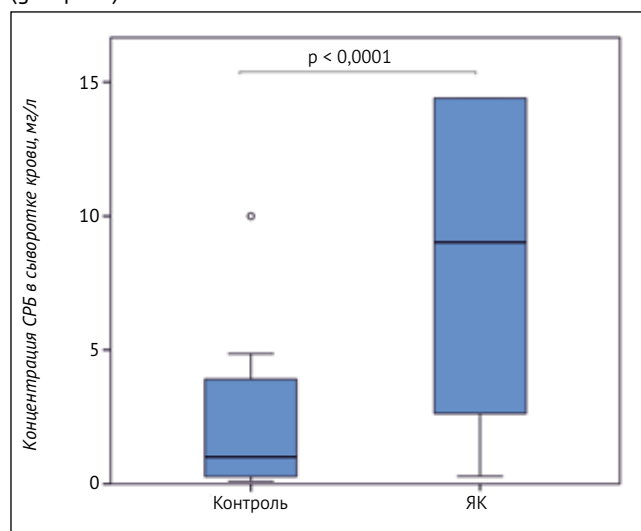
● **Figure 4.** Systemic inflammatory response index (SIRI), systemic inflammation index (SII), aggregate index of systemic inflammation (AISI), serum procalcitonin concentration (ng/mL) in healthy volunteers (group Control) and patients with ulcerative colitis (group UC)



- **Рисунок 5.** Концентрация IL-6 (пг/мл) и TNF-а (пг/мл) в сыворотке крови у здоровых волонтеров (группа Контроль) и пациентов с язвенным колитом (группа ЯК)
- **Figure 5.** Concentration of IL-6 (pg/mL) and TNF-a (pg/mL) in serum from healthy volunteers (group Control) and patients with ulcerative colitis (group UC)



- **Рисунок 6.** Концентрация СРБ (мг/л) в сыворотке крови у здоровых волонтеров (группа Контроль) и пациентов с язвенным колитом (группа ЯК)
- **Figure 6.** Serum CRP concentration (mg/L) in healthy volunteers (group Control) and patients with ulcerative colitis (group UC)



ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, в ходе представленного исследования продемонстрировано, что у пациентов с ЯК принципиально изменена способность нейтрофилов к формированию НВЛ, а именно – стимуляция привела к значимым изменениям по сравнению с группой Контроль: большей доли клеток раннего нетоза, облаковидных и нитевидных НВЛ, а также гиперактивированных нейтрофилов. Отмечено функциональное нарушение НВЛ в виде снижения их коэффициента захвата, что указывает на преобладание патологических эффектов НВЛ над защитными у больных ЯК.

Положительная взаимосвязь средней силы была обнаружена между способностью нейтрофилов формировать

облаковидные или нитевидные ловушки и уровнем СРБ ($r = 0,580$ и $r = 0,547$ соответственно). Такая взаимосвязь вполне объяснима, поскольку СРБ сам может выступать стимулятором нетоза [24], а при удалении его из плазмы способность нейтрофилов к образованию НВЛ снижается, что ранее было показано на когорте больных сахарным диабетом 2-го типа с сердечно-сосудистой патологией и без [25]. При этом в данных группах корреляционная связь между уровнем НВЛ и СРБ слабее ($r = 0,224$), чем наблюдаемая нами у больных ЯК.

Изучение новых индексов воспаления несомненно представляет интерес во взаимосвязи с феноменом нетоза, что было выполнено в представленной работе. Так, по данным нашего исследования индексы SIRI, SII, AISI слабо связаны со способностью к формированию НВЛ. Несмотря на то что указанные индексы значимо различаются в ранее проведенных исследованиях у больных с различной степенью выраженности системной воспалительной реакции [26, 27], в том числе без яркой клинической манифестации реакции воспаления, как при атеросклерозе [28, 29], а также артериальной гипертензии [30], они предусматривают лишь количественное соотношение лейкоцитов, лимфоцитов и тромбоцитов без учета их функциональных особенностей. В то же время не принимаются во внимание такие звенья врожденного иммунного ответа, как формирование НВЛ или продукция белков острой фазы воспаления, включая СРБ. Более того, для расчетов SIRI, SII, AISI требуется только количество клеток и постклеточных элементов, что не позволяет оценить их функциональные особенности, не всегда обусловленные количественными сдвигами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования демонстрируют, что оценка формирования нейтрофильных внеклеточных ловушек у пациентов с ЯК обладает значимым диагностическим и прогностическим потенциалом. Во-первых, данный

подход позволяет не только объективно определить выраженность воспаления, но и раскрыть механизмы аномального иммунного ответа, лежащие в основе аутоиммунных патологий, включая ЯК. Во-вторых, мониторинг способности нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек служит дополнительным критерием для объективной оценки глубины ремиссии, что важно в клинической практике для своевременной профилактики

осложнений. Полученные данные подчеркивают необходимость интеграции анализа нетоза в алгоритмы диагностики и динамического наблюдения, что может способствовать персонализации терапии и улучшению исходов у пациентов с ЯК.



Поступила / Received 10.04.2025
Поступила после рецензирования / Revised 29.04.2025
Принята в печать / Accepted 07.05.2025

Список литературы / References

1. Абдулганиева ДИ, Алексеева ОА, Ачкасов СИ, Бакулин ИГ, Барышева ОЮ, Белоусова ЕА и др. *Язвенный колит*. Клинические рекомендации. 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/193_2.
2. Caliendo G, D'Elia G, Makker J, Passariello L, Albanese L, Molinari AM, Vietri MT. Biological, genetic and epigenetic markers in ulcerative colitis. *Adv Med Sci*. 2023;68(2):386–395. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2023.09.010>.
3. Kobayashi T, Siegmund B, Le Berre C, Wei SC, Ferrante M, Shen B et al. Ulcerative colitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):74. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0205-x>.
4. Бикбавова ГР, Ливзан МА, Савалкин ВИ, Турчанинов ДВ, Лопатина ОЕ, Третьякова ТВ и др. Влияние особенностей современного образа жизни на возникновение язвенного колита. *Архив внутренней медицины*. 2019;9(3):188–194. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-3-188-193>.
5. Bikbavova GR, Livzan M A, Sovalkin V I, Turchaninov D V, Lopatina OE, Tretyakova TV et al. The influence of modern lifestyle features on the occurrence of ulcerative colitis. *Russian Archive of Internal Medicine*. 2019;9(3):188–194. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-3-188-193>.
6. Le Berre C, Honap S, Peyrin-Biroulet L. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2023;402(10401):571–584. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00966-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00966-2).
7. Buie MJ, Quan J, Windsor JW, Coward S, Hansen TM, King JA et al. Global Hospitalization Trends for Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in the 21st Century: A Systematic Review With Temporal Analyses. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(9):2211–2221. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.06.030>.
8. D'Amico F, Fasulo E, Jairath V, Paridaens K, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Management and treatment optimization of patients with mild to moderate ulcerative colitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2023;20(3):277–290. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2023.2292768>.
9. Pai RK, D'Haens G, Banayashi T, Sands BE, Travis S, Jairath V, Magro F. Histologic assessments in ulcerative colitis: the evidence behind a new endpoint in clinical trials. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2024;18(1-3):73–87. <https://doi.org/10.1080/17474124.2024.2326838>.
10. Bhaskar S, Sinha A, Banach M, Mittoo S, Weissert R, Kass JS et al. Cytokine Storm in COVID-19-Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. *Front Immunol*. 2020;11:1648. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01648>.
11. Liu B, Wang J, Li YY, Li KP, Zhang Q. The association between systemic immune-inflammation index and rheumatoid arthritis: evidence from NHANES 1999–2018. *Arthritis Res Ther*. 2023;25(1):34. <https://doi.org/10.1186/s13075-023-03018-6>.
12. González-Sierra M, Quevedo-Rodríguez A, Romo-Cordero A, González-Chretien G, Quevedo-Abeledo JC, de Vera-González A et al. Relationship of blood inflammatory composite markers with cardiovascular risk factors and subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Life*. 2023;13(7):1469. <https://doi.org/10.3390/life13071469>.
13. Zhou Q, Su S, You W, Wang T, Ren T, Zhu L. Systemic Inflammation Response Index as a Prognostic Marker in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of 38 Cohorts. *Dose Response*. 2021;19(4):15593258211064744. <https://doi.org/10.1177/15593258211064744>.
14. Muhammad S, Fischer I, Naderi S, Faghih Joubari M, Abdolreza S, Karimialavijeh E et al. Systemic Inflammation Index Is a Novel Predictor of Intubation Requirement and Mortality after SARS-CoV-2 Infection. *Pathogens*. 2021;10(1):58. <https://doi.org/10.3390/pathogens10010058>.
15. Xu Y, He H, Zang Y, Yu Z, Hu H, Cui J, Wang Z et al. Systemic inflammation response index (SIRI) as a novel biomarker in patients with rheumatoid arthritis: a multi-center retrospective study. *Clin Rheumatol*. 2022;41(7):1989–2000. <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06122-1>.
16. Deng R, Zhu S, Fan B, Chen X, Lv H, Dai Y. Exploring the correlations between six serological inflammatory markers and different stages of type 2 diabetic retinopathy. *Sci Rep*. 2025;15(1):1567. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-85164-2>.
17. Butin-Israeli V, Bui TM, Wiesolek HL, Mascarenhas L, Lee JJ, Mehl LC et al. Neutrophil-induced genomic instability impedes resolution of inflammation and wound healing. *J Clin Invest*. 2019;129(2):712–726. <https://doi.org/10.1172/JCI122085>.
18. Ливзан МА, Бикбавова ГР, Новиков ДГ, Золотов АН, Кириченко НА, Пахтусова ПО, Михалева ЛВ. 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>.
19. Livzan MA, Bikbavova GR, Novikov DG, Zolotov AN, Kirichenko NA, Pakhtusova PO, Mikhaleva LV. Assessment of neutrophil NETs-forming activity in patients with ulcerative colitis. *Medical Alphabet*. 2023;18:23–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-18-23-27>.
20. Maugeri N, Capobianco A, Rovere-Querini P, Ramirez GA, Tombetti E, Vallr PD, Manfredi AA. Platelet microparticles sustain autophagy-associated activation of neutrophils in systemic sclerosis. *Sci Transl Med*. 2018;10(451):eaao3089. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aao3089>.
21. Kenny EF, Herzig A, Kruger R, Muth A, Mondal S, Thompson PR et al. Diverse stimuli engage different neutrophil extracellular trap pathways. *Elife*. 2017;6:e24437. <https://doi.org/10.7554/eLife.24437>.
22. Schroder AL, Chami B, Liu Y, Doyle CM, Kazzi ME, Ahlenstiel G et al. Neutrophil extracellular trap density increases with increasing histopathological severity of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2022;28(4):586–598. <https://doi.org/10.1093/ibd/izab239>.
23. Wigerblad G, Kaplan MJ. Neutrophil extracellular traps in systemic autoimmune and autoinflammatory diseases. *Nat Rev Immunol*. 2023;23(5):274–288. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00787-0>.
24. Oh H, Siano B, Diamond S. Neutrophil isolation protocol. *J Vis Exp*. 2008;17:745. <https://doi.org/10.3791/745>.
25. Новиков ДГ, Золотов АН, Кириченко, НА Мордык АВ. *Способ обнаружения нейтрофильных внеклеточных ловушек в суправитально окрашенном препарате крови*. Патент RU 2768152 C1, 23.03.2022. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=48376056>.
26. Karasu E, Halbgebauer R, Schütte L, Greven L, Bläsius FM, Zeller J et al. A conformational change of C-reactive protein drives neutrophil extracellular trap formation in inflammation. *BMC Biol*. 2025;23(1):4. <https://doi.org/10.1186/s12915-024-02093-8>.
27. Vulesevic B, Lavoie SS, Neagoe PE, Dumas E, Râkel A, White M, Sirois M. CRP induces NETosis in heart failure patients with or without diabetes. *Immunohorizons*. 2019;3(8):378–388. <https://doi.org/10.4049/immunohorizons.1900026>.
28. Gurpinar AB, Erdal H, Kalayci HO. Association of SIRI and AISI in patients with sepsis: A retrospective study. *Med Science*. 2025;14(1):6–9. Available at: <https://medicinescience.org/article/9919>.
29. Tahavvori A, Mosaddeghi-Heris R, Ghanbari Sevari F, Alavi SMA, Panahi P, Abbasi N et al. Combined systemic inflammatory indexes as reflectors of outcome in patients with COVID-19 infection admitted to ICU. *Inflammopharmacology*. 2023;31(5):2337–2348. <https://doi.org/10.1007/s10787-023-01308-8>.
30. Шварц ВА, Талибова СМ, Сокольская МА, Испирян АЮ, Шварц ЕН, Петросян АД и др. Ассоциация новых биомаркеров системного воспаления с развитием атеросклероза и его выраженностью. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(8):6025. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6025>.
31. Shvarts VA, Talibova SM, Sokolskaya MA, Ispiryani AY, Shvarts EN, Petrosyan AD et al. Association of novel biomarkers of systemic inflammation with atherosclerosis and its severity. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(8):6025. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6025>.
32. Zhao X, Huang L, Hu J, Jin N, Hong J, Chen X. The association between systemic inflammation markers and paroxysmal atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord*. 2024;24(1):334. <https://doi.org/10.1186/s12872-024-04004-9>.
33. Xiu J, Lin X, Chen Q, Yu P, Lu J, Yang Y et al. The aggregate index of systemic inflammation (AISI): a novel predictor for hypertension. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1163900. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1163900>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.А. Ливзан, Г.Р. Бикбавова, Д.Г. Новиков
 Концепция и дизайн исследования – Д.Г. Новиков, А.Н. Золотов, Г.Р. Бикбавова
 Написание текста – Г.Р. Бикбавова, А.Н. Золотов, Д.Г. Новиков
 Сбор и обработка материала – Г.Р. Бикбавова, А.Н. Золотов, Д.Г. Новиков, Н.А. Кириченко
 Обзор литературы – Г.Р. Бикбавова, А.Н. Золотов, Д.Г. Новиков
 Статистическая обработка – А.Н. Золотов
 Редактирование – М.А. Ливзан
 Утверждение окончательно варианта – М.А. Ливзан

Contribution of authors:

Concept of the article – Maria A. Livzan, Galiya R. Bikbavova, Dmitry G. Novikov
 Study concept and design – Dmitry G. Novikov, Alexander N. Zolotov, Galiya R. Bikbavova
 Text development – Galiya R. Bikbavova, Alexander N. Zolotov, Dmitry G. Novikov
 Collection and processing of material – Galiya R. Bikbavova, Alexander N. Zolotov, Dmitry G. Novikov, Nikolay A. Kirichenko
 Literature review – Galiya R. Bikbavova, Alexander N. Zolotov, Dmitry G. Novikov
 Statistical processing – Alexander N. Zolotov
 Editing – Maria A. Livzan
 Approval of the final version of the article – Maria A. Livzan

Информация об авторах:

Бикбавова Галия Равильевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии, эндокринологии, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; galiya1976@mail.ru
Ливзан Мария Анатольевна, член-кор. РАН, д.м.н., профессор, ректор, заведующий кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; mlivzan@yandex.ru
Новиков Дмитрий Георгиевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики, заведующий Центральной научно-исследовательской лабораторией, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; novikov.dm.omsk@gmail.com
Золотов Александр Николаевич, к.м.н., старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; azolotov@mail.ru
Кириченко Николай Александрович, младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; honomer_1608@mail.ru

Information about the authors:

Galiya R. Bikbavova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Endocrinology, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia; galiya1976@mail.ru
Maria A. Livzan, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, Head of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia; mlivzan@yandex.ru
Dmitry G. Novikov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Clinical laboratory diagnostics, Head of the Central Research Laboratory, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia; novikov.dm.omsk@gmail.com
Alexander N. Zolotov, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Central Research Laboratory, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia; azolotov@mail.ru
Nikolay A. Kirichenko, Junior Researcher at the Central Research Laboratory, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia; honomer_1608@mail.ru