

ЦИТОМЕТРИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОЧНОГО КОМПАРТМЕНТА ИММУННОЙ СИСТЕМЫ УЧАСТНИКОВ СОВРЕМЕННЫХ БОЕВЫХ КОНФЛИКТОВ

Пашнин С.Л.¹, Давыдова Е.В.^{1,2}, Альтман Д.Ш.¹, Зурочка В.А.^{3,4},
Журавлев И.Ю.¹, Жакупова Я.Т.^{2,5}

¹ ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», г. Челябинск, Россия

² ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

³ ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

⁴ ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)», г. Челябинск, Россия

⁵ ГБУЗ «Челябинский клинический терапевтический госпиталь для ветеранов войн», г. Челябинск, Россия

Резюме. Пребывание в зоне боевых действий сопряжено с высоким риском развития психических нарушений. Накоплен значительный объем знаний о механизмах иммуноопосредованных реакций при развитии нейропсихической патологии, в частности посттравматического стрессового расстройства (ПТСР). Важная роль в развитии нейровоспаления при стрессе отводится активированным Т-регуляторным клеткам. Цель исследования — изучение показателей системы крови, цитометрических особенностей клеточного компартмента иммунной системы у участников современных военных конфликтов с наличием расстройств адаптации, ассоциированных со стрессом. Обследованы 97 ветеранов — участников современных военных конфликтов, мужского пола от 35 до 55 лет, из них 35 — ветераны специальной военной операции на Украине (СВО) — основная группа, 42 ветерана второй Чеченской военной кампании (группа сравнения), 20 человек — здоровые военнослужащие (контрольная группа). Всем проводилось патопсихологическое обследование в соответствии с клиническими рекомендациями. У 12% ветеранов СВО диагностирован ПТСР, 77% имели различные варианты невротических расстройств, связанных со стрессом и соматоформными расстройствами. В группе сравнения 2% комбатантов имели диагноз «хроническое изменение личности». Общий анализ крови проводили стандартизированным методом на гематологическом анализаторе. Иммунофенотипирование лимфоцитов с использованием проточного цитофлюориметра Navios (Beckman Coulter, США). В группе ветеранов СВО отмечены снижение степени разброса эритроцитов по объему, по-

Адрес для переписки:

Давыдова Евгения Валерьевна
ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»
454048, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 70.
Тел.: 8 (351) 749-37-75.
E-mail: davidova-ev.med@yandex.ru

Address for correspondence:

Evgeniya V. Davydova
Chelyabinsk Regional Clinical Hospital
70 Vorovsky St
Chelyabinsk
454048 Russian Federation
Phone: +7 (351) 749-37-75.
E-mail: davidova-ev.med@yandex.ru

Образец цитирования:

С.Л. Пашнин, Е.В. Давыдова, Д.Ш. Альтман, В.А. Зурочка, И.Ю. Журавлев, Я.Т. Жакупова «Цитометрические особенности клеточного компартмента иммунной системы участников современных боевых конфликтов» // Медицинская иммунология, 2025. Т. 27, № 5. С. 1087-1098.
doi: 10.15789/1563-0625-CFO-2952

© Пашнин С.Л. и соавт., 2025

Эта статья распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

S.L. Pashnin, E.V. Davydova, D.Sh. Altman, V.A. Zurochka, I.Yu. Zhuravlev, Ya.T. Zhakupova "Cytometric features of cellular immune compartment in participants of current military conflicts", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2025, Vol. 27, no. 5, pp. 1087-1098.
doi: 10.15789/1563-0625-CFO-2952

© Pashnin S.L. et al., 2025

The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-CFO-2952

казателя гетерогенности и среднего объема тромбоцитов, лимфопения, моноцитоз, что отражает разнонаправленное действие регуляторов гемопоэтических клеток на отдельные линии дифференцировки мононуклеаров. Цитометрический анализ состава лимфоцитов показал снижение Т-хелперов и зрелых НК-клеток в группе ветеранов СВО, что объясняет наличие лимфопении и может свидетельствовать о дефиците адаптивного и врожденного компартов иммунной защиты в условиях пролонгированной реакции на стресс. Установлено повышение численности TNK и Т-регуляторных лимфоцитов, препятствующих возможности перехода иммунного ответа в аутоиммунную реакцию. При стрессе транскрипционный фактор FoxP3 участвует в повышающей регуляции индуцируемого глюкокортикоидами рецептора TNF в линии Т-регуляторных клеток, потенцируя пролиферативную активность последних. Показано снижение числа Т-хелперов и Т-регуляторных клеток с маркерами ранней и поздней позитивной активации, ограничивая развитие как аутоиммунных реакций, так и развитие стресс-индуцированного нейровоспаления. Между контрольной группой и показателями группы сравнения практически отсутствовали различия, что свидетельствует о нивелировании с течением времени остроты стресс-индуцированных нейроиммунных реакций. Индуцированное стресс-медиаторами кроветворение и опосредованное нейроиммунными влияниями изменение количественного спектра субпопуляций лимфоцитов является следствием сложного многоуровневого нейropsychодинамического процесса ЦНС, ассоциированного с клиническими формами расстройств адаптации.

Ключевые слова: военный стресс, гематологические индексы, субпопуляционный профиль лимфоцитов, нарушения адаптации

CYTOMETRIC FEATURES OF CELLULAR IMMUNE COMPARTMENT IN PARTICIPANTS OF CURRENT MILITARY CONFLICTS

Pashnin S.L.^a, Davydova E.V.^{a, b}, Altman D.Sh.^a, Zurochka V.A.^{c, d}, Zhuravlev I.Yu.^a, Zhakupova Ya.T.^{b, e}

^a Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

^b South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

^c Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

^d South Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, Russian Federation

^e Chelyabinsk Clinical Therapeutic Hospital for War Veterans, Chelyabinsk, Russian Federation

Abstract. Staying in a combat area is associated with a high risk of developing mental disorders. A significant knowledge has been accumulated concerning the mechanisms of immune-mediated mechanisms of neuropsychiatric pathologies, in particular, post-traumatic stress disorder (PTSD). Activated T regulatory cells play an important role in the development of neuroinflammation under stress conditions. Our purpose was to study the indices of blood system and cytometric features of immune cellular populations in the participants of current military conflicts in presence of stress-associated adaptation disorders. We examined 97 male veterans involved in modern military conflicts, 35 to 55 years old. The main group 35 included veterans of a special military operation in Ukraine (SVO), along with 42 veterans of the second Chechen military campaign (comparison group). Control group consisted of 20 healthy persons from military staff. All patients underwent pathopsychological examination in accordance with clinical recommendations. PTSD was diagnosed in 12% of SVO veterans, whereas 77% had various types of neurotic, stress-related and somatoform disorders. In the comparison group, 2% of combatants were diagnosed with chronic personality changes. A complete blood count was performed using a standardized technique with a hematological analyzer. Immunophenotyping of lymphocytes was performed by a Navios flow cytometer (Beckman Coulter, USA). In the group of SVO veterans, we have noted a decrease in RBC volume dispersion, reduced heterogeneity index and the average volume of platelets, as well as lymphopenia and monocytosis, thus reflecting the multidirectional effect of

hematopoietic regulation factors on distinct differentiation lineages of mononuclear cells. Cytometric analysis of lymphocyte populations showed a decrease in T helper cells and mature NK cells in the group of SVO veterans which explains the presence of lymphopenia and may indicate a deficiency of adaptive and innate immune response upon prolonged response to stress. We have revealed an increased number of T NK and T regulatory lymphocytes which are suggested to prevent the development of autoimmune disorders. Under stress conditions, the FoxP3 transcription factor may upregulate the glucocorticoid-induced TNF receptor in the T regulatory cells thus potentiating their proliferative activity. We have also shown a decreased number of T helpers and T regulatory cells expressing markers of early and late positive activation, limiting the development of both autoimmune reactions and the development of stress-induced neuroinflammation. No significant differences were found between the indices control group and comparison group, thus indicating that the severity of stress-induced neuroimmune reactions leveled out over time. Hematopoiesis induction by stress mediators and indirect neuroimmune-mediated changes in the quantitative profile of lymphocyte subpopulations seem to be a consequence of a complex multi-level neuropsychodynamic process of the central nervous system associated with clinical forms of adaptation disorders.

Keywords: combat stress, hematological indices, lymphocyte subpopulation profile, adaptation disorders

Введение

Выполнение профессиональных задач в условиях боевой обстановки протекает в большинстве случаев в экстремальных условиях с высокими физическими и психо-эмоциональными перегрузками, что многократно увеличивает риск развития психических нарушений, включающих поведенческие и эмоциональные аспекты личностного, невротического и органического характера [8, 9]. Пребывание в зоне боевых действий в условиях предельного обострения человеческих чувств, необходимости принятия немедленных решений, высокой собранности и слаженности действий, от которых зависит не только выполнение боевой задачи, но и выживание формирует особый психологический тип личности — психотип комбатанта [1, 11]. Ряд наблюдаемых у комбатантов нейропсихиатрических симптомов, включающих тревогу, повторные переживания психотравмирующих событий, избегание, негативные эмоции, бессонницу, изменения личности, аддиктивное поведение и проблемы с памятью ассоциированы с формированием посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) [30, 33] и частично перекликаются с генерализованным тревожным расстройством (ГТР) [27, 36].

На сегодняшний день накоплен значительный объем знаний о механизмах нейроиммунного взаимодействия, лежащих в основе ПТСР [11, 26]. При ПТСР обнаруживают изменения функций трех субрегионов медиальной префронтальной коры, передней поясной извилины, прелимбической коры и инфралимбической коры [23]. При формировании синдрома ПТСР реализуется двунаправленная связь префронтальной коры с гиппокампом и миндалинами, что играет важную роль в эволюции эмоционального переживания травматического страха [24]. По мнению О.П. Ту-

чиной и соавт., развитие нейровоспаления на фоне ПТСР непосредственно связано с изменением морфологии нейронов и клеток глии, а также активацией микроглиальных клеток [14]. Иммуноопосредованные нейровоспалительные реакции при формировании нейропсихической патологии, в частности ПТСР, ГТР, развиваются благодаря наличию сложных многоуровневых полимодальных связей между центральной нервной системой (ЦНС) и иммунной системой [29]. Важная роль в развитии нейровоспаления при стрессе отводится активированным Т-регуляторным клеткам (Treg) [35, 37]. Также известно, что любой вид стресса снижает уровень экспрессии предшественника микроРНК (miR-124) в гиппокампе, обладающего нейропротективными свойствами, за счет повышения синтеза провоспалительных цитокинов микроглиальными клетками на территории ЦНС, повышая тем самым восприимчивость мужчин к состоянию тревоги и страха [19]. Также имеются данные о значительном снижении экспрессии miRNA-598-3p в прелимбической коре у пациентов с ПТСР [17]. Описано также значительное снижение уровня микроРНК Let-7a, ассоциированного с геном белка p53 у пациентов с ПТСР на фоне увеличения содержания провоспалительной субпопуляции Т-хелперов (Th17) [15]. Таким образом, вовлечение нейроиммунологических процессов в клиническую реализацию нейропсихиатрических синдромов являются весомым основанием для продолжения междисциплинарных биомедицинских исследований в данном направлении.

В связи с этим **целью настоящего исследования** явилось изучение показателей системы крови, цитометрических особенностей клеточного компартмента иммунной системы у участников современных локальных военных конфликтов с наличием расстройств адаптации, ассоциированных со стрессом.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие 97 пациентов мужского пола, участников современных военных конфликтов, находящихся на реабилитационном лечении в ГБУЗ «Челябинский областной клинический терапевтический госпиталь для ветеранов войн» среднего возраста $46,2 \pm 5,6$ года, из них в 1-ю (основную) группу вошли 35 ветеранов — участников специальной военной операции на территории Украины (УСВО), время пребывания в зоне проведения военной операции составило от 3 мес. до 1,5 лет (в среднем $8,2 \pm 2,3$ мес.). 2-ю (группу сравнения) составили 42 ветерана второй Чеченской военной кампании (1999–2009) в возрастном диапазоне 35–55 лет. 3-я группа (группа контроля) состояла из 20 здоровых военнослужащих соответствующего возраста, не принимавших участия в военных кампаниях. Исследование одобрено решением Этического комитета ООО «ДокторЛаб» (Россия) (протокол № 3 от 17.10.2020). Всем участникам исследования с применением комплекта психометрических шкал и тестов проведено клиническое нейропсихологическое тестирование, включающее: Структурированное клиническое диагностическое интервью (СКИД), модуль I «ПТСР»; Шкалы для клинической диагностики ПТСР (Clinical-Administered PTSD Scale — CAPS); Миссисипскую шкалу для оценки посттравматических реакций; Шкалу оценки интенсивности боевого опыта (Combat Exposure Scale — CES), Шкалу оценки выраженности психофизиологической реакции на стресс; проведена патопсихологическая диагностика, выявляющая наличие в анамнезе пациента травматического события и определение уровня выраженности симптоматики ПТСР [2]. Собраны жалобы и анамнез комбатантов согласно рекомендациям ФГБУ «НМИЦ психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» МЗ РФ (Санкт-Петербург) [2]. При необходимости проводились функциональные исследования: ТКДГ, УЗДГ, ЭЭГ, ЭКГ, УЗИ щитовидной железы и др. Критериями исключения являлись тяжелые ЧМТ, психоорганические синдромы, соматическая патология в стадии декомпенсации, онкологические и лимфопролиферативные заболевания. По результатам исследования в 1-й группе у 89% ветеранов СВО диагностированы расстройства адаптации (МКБ-10 F43: Реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации): из них у 12% диагностирован ПТСР (МКБ-10: F43.1), у 77% варианты невротических расстройств, связанных со стрессом и соматоформными расстройствами (МКБ-10: рубрики F40–48). Диагностические критерии ПТСР в МКБ-10 соответствуют критериям по DSM-IV и рассматриваются в рубрике «Тревожные расстройства» (300.xx). В DSM-V с

учетом изменений в диагностических критериях ПТСР выделены 4 кластера: В — навязчивое воспроизведение травматического события (intrusion); С — избегание травматического события (avoidance); D — негативные последствия для когнитивной сферы и настроения; E — повышенное возбуждение и реактивность. Раздел МКБ-11 «Расстройства, непосредственно связанные со стрессом» включает в себя 6B43 «расстройство адаптации» (6B43), «ПТСР» (6B40) и «комплексное ПТСР» (6B41).

Среди комбатантов 2-й группы (группы сравнения), у которых давность психотравмирующего события составила не менее 15 лет, только 2% ветеранов имели диагноз по МКБ-11: хроническое изменение личности после катастрофы (F62.0), остальные участники не имели признаков психопатологии.

Гематологические исследования

Проводилась детекция количественных и качественных показателей общего анализа крови с оценкой лейкоцитарного, эритроцитарного и тромбоцитарного ростков кроветворения с расчетом гематологических индексов. Исследования выполнялись на гематологическом анализаторе Medonic M20 (Швеция).

Имунофенотипирование клеток крови

Для иммунологического исследования венозную кровь забирали из локтевой вены в утренние часы, натощак. Имунофенотип лимфоцитов периферической крови определяли с помощью стандартизированной технологии с использованием проточного цитофлуориметра Navios (Beckman Coulter, США) [5]. Для процедуры гейтирования использовали комбинацию моноклональных панлейкоцитарных антител CD45⁺ и CD46⁺, для оценки содержания основных и минорных популяций лимфоцитов крови использовали следующие комбинации моноклональных антител: CD45/CD46/CD3 (Т-лимфоциты), CD45/CD46/CD3/CD4⁺ (Т-хелперы), CD45/CD46/CD3/CD8 (цитотоксические Т-лимфоциты), CD45/CD46/CD3/CD56 (NK- и TNK-клетки), CD45/CD46/CD19/CD5 (В-лимфоциты), CD45/CD46/CD3/CD4/CD25 (активированные Т-хелперы, ранняя активация), CD45/CD46/CD3/HLA-DR (активированные Т-лимфоциты, поздняя активация).

Статистическая обработка материала

Статистическую обработку материала проводили с применением пакета прикладных программ Statistica for Windows vers. 10.0. (StatSoft Inc., США). Данные представляли в виде медианы и квартильного размаха, представляющего интервал вокруг медианного значения, содержащий 50% наблюдений ($Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})$). Различия между показателями оценивали при помощи модуля непараметрической статистики, используя

критерий Манна–Уитни для независимых выборок, с учетом уровня значимости $p < 0,05$.

Результаты

Оценка показателей периферического отдела эритрона и эритроцитарных индексов показала отсутствие изменений во всех группах, за исключением снижения в группе ветеранов СВО показателя RDW-CV, характеризующего степень разброса эритроцитов по объему и свидетельствующего о некотором уменьшении объема эритроцитов от средней величины (табл. 1).

Отмечены изменения со стороны показателя гетерогенности тромбоцитов, отражающего изменение баланса форм тромбоцитов в 1-й группе, т. е. неоднородности клеток одного типа, а также снижение показателя среднего объема тромбоцитов, вероятно, свидетельствующего об уменьшении интенсивности тромбоцитопоэза, однако общее количество тромбоцитов и тромбоциты имели лишь тенденцию к снижению, не достигающую уровня статистической значимости. Дифференцированный аппаратный подсчет популяций лейкоцитов крови показал снижение процентного и абсолютного содержания лимфоцитов и повышение абсолютного количества моноцитов, что может отражать разнонаправленное действие регуляторов гемопоэтических клеток на отдельные линии дифференцировки мононуклеаров. В условиях острого стресса и постстрессовой дезадаптации организма в доступной литературе описаны стадии акцидентальной инволюции как корковой, так и медуллярной зон тимуса и лимфоцитопения в крови [6].

Известно, что в условиях стресса обнаруживается способность гемопоэтических цитокинов, в частности макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF), эритропоэтина, тромбопоэтина, фактора некроза опухоли альфа (TNF α), интерферонов альфа и гамма (IFN α и IFN γ), трансформирующего фактора роста β (TGF- β), IL-6, IL-13, агонистов Toll-подобных рецепторов (TLR) детерминировать выбор линии происхождения и дифференцировки гемопоэтических стволовых клеток (HSPCs) и их предшественников, посредством стимуляции фактора транскрипции NF- κ B, сигнальных путей Stat3 и Notch, являющихся универсальными регуляторами клеточного гомеостаза [16, 38]. Кроме того, экспериментально доказано, что IL-6 может продуцироваться HSPCs во время стимуляции костного мозга агонистами TLR и/или мезенхимальными и негемопоэтическими стволовыми клетками (МСК) и транслировать сигнал на соседние HSPCs для стимуляции миелопоэза. Однако одним из наиболее часто задействованных путей в регуляции индуцированного стрес-

сом кроветворения является ось TLR-MyD88/TRIF-NF- κ B [39].

Цитометрический анализ популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов показал значимое снижение относительного и абсолютного количества Т-хелперов и зрелых NK-клеток (CD3-CD56⁺CD16⁺CD25^{dim}), фенотипически отличающихся от TNK-лимфоцитов отсутствием Т-клеточного рецептора (CD3) в группе ветеранов СВО (табл. 2).

Снижение численности данных популяций лимфоцитов вполне объясняет наличие лимфопении и может свидетельствовать о дефиците адаптивного и врожденного компартов иммунной защиты в условиях пролонгированной реакции на стресс. Численность натуральных киллеров, обеспечивающих реализацию немедленных неспецифических реакций иммунной системы в большей степени, чем макрофаги, подвержена действию острого и хронического стрессового воздействия. Так, показано, что острый психоэмоциональный стресс снижает число NK-клеток в кровотоке и негативно влияет на способность фагоцитов к антигенной презентации [12].

При этом в группе ветеранов СВО установлено значимое, вероятно компенсаторное, повышение численности TNK-лимфоцитов, реализующих механизмы взаимодействия неспецифической и адаптивной иммунной реактивности. Известно, что, NKT-клетки одними из первых участвуют в распознавании аутоантигенов и чужеродных агентов. Наиболее мощным активатором инвариантных NKT (iNKT) клеток и модельным антигеном CD1d в условиях стресса является α -галактозилцерамид (α -GalCer), способный связываться с инвариантным Т-клеточным рецептором iNKT и индуцировать секрецию цитокинов разнонаправленной функциональной активности, в частности IFN γ и TNF α , обеспечивающих Th1-девиацию иммунного ответа, напротив, при индукции секреции IL-4 и IL-13 в сторону Th2-типа, в зависимости от типа и интенсивности входящих активирующих сигналов [31]. В то же время нарушение динамического равновесия между минорными субпопуляциями NKT-клеток детерминирует исход иммунного ответа, включая изменение баланса между субпопуляциями Th1/Th2.

Экспериментальные данные, полученные при моделировании ограничивающего стресса у мышей линии C57Bl/6 в течение 24 ч, показывают наличие лимфоцитопении за счет снижения числа Т-лимфоцитов и NK-клеток, цитотоксичность последних в отношении клеток-мишеней YAC-1 снижалась через 24 ч после стресса, в отличие от субпопуляции TNK-лимфоцитов, коли-

ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ РАСШИРЕННОЙ ГЕМОГРАММЫ У ВETERANОВ СОВРЕМЕННЫХ БОЕВЫХ ДЕЙСТВИЙ,
Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

TABLE 1. INDICATORS OF EXPANDED HEMOGRAM IN VETERANS OF MODERN COMBAT OPERATIONS, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

Параметры Parameters	1-я группа. Вeterаны специальной военной операции Group 1. Veterans of the special military operation n = 35	2-я группа. Вeterаны Чеченской кампании Group 2. Veterans of the Chechen campaign n = 42	3-я группа. Контрольная Group 3. Control n = 20
Эритроциты, $10^{12}/л$ Red blood cells, $10^{12}/L$	4,8 (4,6-5,3)	4,9 (4,72-5,10)	4,8 (4,6-5,1)
Концентрация гемоглобина, г/л Hemoglobin concentration, g/L	142,6 (135,2-151,1)	148,5 (141,1-155,1)	143,8 (138,1-145,2)
Гематокрит, % Hematocrit, %	44,5 (42,5-46,5)	45,1 (43,1-47,1)	44,3 (43,5-45,3)
Средний корпускулярный объем эритроцита, $10^{-15}/л$ (фемтолитр) Mean cell volume, $10^{-15}/L$ (fL)	86,3 (79,6-94,8)	90,5 (89,4-92,8)	87,9 (86,2-90,1)
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг Mean cell hemoglobin concentration, pg	28,6 (27,5-29,3)	29,8 (27,9-31,2)	29,6 (28,4-31,9)
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л Mean corpuscular hemoglobin concentration, g/L	332,1 (328,1-335,2)	330,2 (325,2-338,1)	320,0 (315,1-334,4)
Распределение эритроцитов по объему, % Red cell distribution of width, %	11,6 (11,3-12,0)	13,9 (13,4-13,9)*	13,7 (13,2-14,2)*
Количество тромбоцитов, $10^9/л$ Number of platelets, 10^9 cells/L	234,8 (205,1-240,1)	259,7 (229,1-287,3)	250,8 (236,2-269,4)
Тромбоцит, % Thrombocrit, %	0,26 (0,24-0,28)	0,27 (0,24-0,30)	0,29 (0,25-0,34)
Средний объем тромбоцита, фЛ Mean platelet volume, fL	7,12 (6,9-7,4)	10,1 (9,9-10,7)*	10,0 (9,8-10,5)*
Ширина распределения тромбоцитов по объему, % Distribution width of platelets by volume, %	11,7 (11,2-12,1)	14,3 (14,2-14,3)*	13,7 (13,5-14,2)*
Лейкоциты, $10^9/л$ White blood cells, $10^9/L$	6,3 (4,3-7,2)	7,3 (5,3-8,2)	7,2 (6,5-8,8)
Палочкоядерные нейтрофилы, % Rod-shaped neutrophils, %	2,3 (2,0-3,2)	3,8 (3,0-4,0)	3,4 (3,0-4,0)
Сегментоядерные нейтрофилы, % Segmented neutrophils, %	48,1 (39,2-56,3)	48,0 (41,2-55,6)	53,2 (46,3-60,3)
Эозинофилы, % Eosinophils, %	4,8 (3,0-6,0)	3,7 (3,0-4,0)	3,8 (3,0-4,0)
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	29,8 (22,1-30,6)	34,9 (32,1-39,2)*	32,4 (30,2-35,4)*
Базофилы, % Basophils, %	0,1 (0,0-0,1)	0,1 (0,0-0,1)	0,1 (0,0-0,1)
Гранулоциты, $10^9/л$ Granulocytes, $10^9/L$	3,6 (3,3-4,7)	3,2 (2,5-4,5)	3,1 (2,6-4,3)
Моноциты, $10^9/л$ Monocytes, $10^9/L$	1,5 (0,9-1,9)	0,7 (0,62-0,86)*	0,8 (0,68-1,01)*
Лимфоциты, $10^9/л$ Lymphocytes, $10^9/L$	1,9 (1,7-2,1)	2,5 (2,3-3,1)*	2,4 (2,3-3,1)*

Примечание. * – значимые различия с 1-й группой при $p \leq 0,05$.

Note. *, significant differences with group 1 at $p \leq 0.05$.

ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ ПОПУЛЯЦИОННОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ ЛИМФОЦИТОВ В РАЗНЫХ КОГОРТАХ ВЕТЕРАНОВ СОВРЕМЕННЫХ ЛОКАЛЬНЫХ ВОЕННЫХ КОНФЛИКТОВ, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

TABLE 2. INDICATORS OF POPULATION HETEROGENEITY OF LYMPHOCYTES IN DIFFERENT COHORTS OF VETERANS OF MODERN LOCAL MILITARY CONFLICTS, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

Параметры Parameters	1-я группа. Вeterаны специальной военной операции Group 1. Veterans of the special military operation n = 35	2-я группа. Вeterаны Чеченской кампании Group 2. Veterans of the Chechen campaign n = 42	3-я группа. Контрольная Group 3. Control n = 20
Общее количество Т-лимфоцитов (CD45⁺CD3⁺CD19⁺), отн., % Total number of T lymphocytes (CD46 ⁺ CD3 ⁺ CD19 ⁺), relative, %	75,2 (69,7-78,7)	74,3 (72,1-76,7)	74,6 (72,9-75,0)
Общее количество Т-лимфоцитов (CD45⁺CD3⁺CD19⁺), абс., 10⁶ кл/л Total number of T lymphocytes (CD46 ⁺ CD3 ⁺ CD19 ⁺), abs., 10 ⁶ cells/L	1863,4 (1299,1-2187,0)	2058,8 (1768,3-2390,0)	1661,1 (1508,4-1860,1)
Т-хелперы (CD45⁺CD3⁺CD4⁺), отн., % T helpers (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺), relative, %	32,3 (24,7-33,7)	35,2 (33,2-37,0)*	38,8 (36,4-41,1)*
Т-хелперы (CD45⁺CD3⁺CD4⁺), абс., 10⁶ кл/л T helpers (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺), abs., 10 ⁶ cells/L	748,4 (621,2-849,1)	894,1 (886,2-917,4)*	881,6 (861,1-1025,8)*
Т-цитотоксические (CD45⁺CD3⁺CD8⁺), отн., % T cytotoxic (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD8 ⁺), relative, %	25,5 (18,9-29,1)	26,5 (23,7-29,3)	27,8 (25,4-29,1)
Т-цитотоксические (CD45⁺CD3⁺CD8⁺), 10⁶ кл/л T cytotoxic (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD8 ⁺), 10 ⁶ cells/L	556,8 (380,2-649,1)	550,2 (429,1-652,3)	516,2 (472,3-572,3)
Соотношение CD4⁺/CD8⁺, 10⁹/л CD4 ⁺ /CD8 ⁺ ratio, 10 ⁹ /L	1,25 (1,10-1,45)	1,57 (1,47-1,77)*	1,64 (1,55-1,80)*
ТНК-лимфоциты (CD46⁺CD3⁺CD16⁺CD56⁺), отн., % TNK lymphocytes (CD46 ⁺ CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺), relative, %	3,3 (2,3-4,6)	1,54 (1,83-2,16)*	1,92 (1,67-2,19)*
ТНК-лимфоциты (CD46⁺CD3⁺CD16⁺CD56⁺), абс., 10⁶ кл/л TNK lymphocytes (CD46 ⁺ CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺), abs., 10 ⁶ cells/L	76,6 (66,5-126,3)	53,5 (39,14-63,80)*	57,1 (47,4-65,4)*
НК-клетки (CD45⁺CD3⁺CD16⁺CD56⁺), отн., % NK cells (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺), relative, %	6,2 (5,8-7,4)	7,7 (7,3-8,1)*	6,6 (6,5-6,7)*
НК-клетки (CD45⁺CD3⁺CD16⁺CD56⁺), абс., 10⁶ кл/л NK cells (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺), abs., 10 ⁶ cells/L	192,3 (185,6-202,5)	218,9 (210,1-256,4)*	234,2 (219,9-267,7)*
Т-лимфоциты CD45⁺CD3⁺CD4⁺CD25⁺ (ранняя активация), отн., % T lymphocytes CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺ (early activation), relative, %	4,6 (3,2-5,8)	10,5 (9,5-10,7)*	10,1 (8,5-11,2)*
Т-лимфоциты CD45⁺CD3⁺CD4⁺CD25⁺ (ранняя активация), 10⁹ кл/л T lymphocytes CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺ (early activation), 10 ⁹ cells/L	44,6 (23,3-61,2)	85,9 (65,4-97,8)*	87,8 (68,8-102,6)*
Т-лимфоциты CD45⁺CD3⁺CD4⁺HLA-DR⁺ (поздняя активация), отн., % T lymphocytes CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺ HLA-DR ⁺ (late activation), relative, %	3,17 (2,3-3,3)	5,04 (4,90-5,15)*	5,1 (4,3-5,5)*

Параметры Parameters	1-я группа. Ветераны специальной военной операции Group 1. Veterans of the special military operation n = 35	2-я группа. Ветераны Чеченской кампании Group 2. Veterans of the Chechen campaign n = 42	3-я группа. Контрольная Group 3. Control n = 20
Т-лимфоциты CD45⁺CD3⁺CD4⁺HLA-DR⁺ (поздняя активация), 10⁶ кл/л T lymphocytes CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺ HLA-DR ⁺ (late activation), 10 ⁶ cells/L	29,7 (17,0-33,2)	41,1 (33,6-47,3)*	44,4 (37,2-53,5)*
Т-регуляторные клетки (CD45R0⁺CD3⁺CD4⁺CD25⁺CD127⁻), отн., % T regulatory cells (CD45R0 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁻), relative, %	3,6 (2,6-4,8)	2,5 (1,9-2,6)*	2,3 (2,2-2,3)*
Т-регуляторные клетки (CD45R0⁺CD3⁺CD4⁺CD25⁺CD127⁻), 10⁶ кл/л T regulatory cells (CD45R0 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁻), 10 ⁶ cells/L	53,7 (52,0-58,5)	49,9 (38,2-51,4)*	47,6 (40,7-50,2)*
Т-регуляторные клетки поздняя активация (CD45R0⁺CD3⁺CD4⁺CD25⁺CD127⁻HLA-DR⁺), отн., % T regulatory cells late activation (CD45R0 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁻ HLA-DR ⁺), relative, %	0,63 (0,43-0,79)	1,22 (0,74-1,35)*	1,34 (0,95-1,44)*
Т-регуляторные клетки поздняя активация (CD45R0⁺CD3⁺CD4⁺CD25⁺CD127⁻HLA-DR⁺), абс., 10⁶ кл/л T regulatory cells late activation (CD 45 R0 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁻ HLA-DR ⁺), abs., 10 ⁶ cells/L	7,5 (5,6-8,4)	9,13 (8,12-11,30)*	10,2 (9,3-11,9)*
Общее количество В-лимфоцитов (CD45⁺CD3⁺CD19⁺), отн., % Total number of B lymphocytes (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD19 ⁺), relative, %	10,3 (7,1-13,1)	12,4 (11,40-13,12)	11,8 (10,9-13,1)
Общее количество В-лимфоцитов (CD45⁺CD3⁺CD19⁺), 10⁶ кл/л Total number of B lymphocytes (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD19 ⁺), 10 ⁶ cells/L	281,5 (187,1-324,2)	350,2 (299,3-343,2)	316,5 (279,2-318,2)

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

чество и функциональная активность которых не изменялась, напротив, цитотоксичность НКТ-лимфоцитов в отношении сингенных тимоцитов возрастала параллельно с увеличением их доли, преимущественно путем аутореактивности через Fas-лиганд [25].

Также в группе ветеранов СВО отмечено значимое повышение субпопуляции Т-регуляторных клеток (Treg), отличающихся высокой экспрессией на мембране рецептора к интерлейкину-2 (IL-2R), способных ингибировать активацию CD4⁺CD25⁺ лимфоцитов и ограничивать развёртывание аутоиммунных реакций, обеспечивая формирование «периферической толерантно-

сти [4]. При стрессе транскрипционный фактор FoxP3 участвует в повышающей регуляции экспрессии индуцируемого глюкокортикоидами рецептора TNF (GITR) в линии Т-регуляторных клеток, потенцируя пролиферативную активность последних, физиологический смысл которой заключается в отсечении возможности перерастания иммунного ответа в аутоиммунную реакцию [22]. Кроме того, глюкокортикоиды повышают активность трансформирующего фактора роста β (TGF-β), подавляющего избыточную активацию Т-клеток и макрофагов [10, 13].

Вероятно, зафиксированное нами значимое снижение числа Т-хелперов и Т-регуляторных

клеток, несущих маркеры ранней (фенотип $CD45^+CD3^+CD4^+CD25^+$) и поздней позитивной активации: фенотип $CD45^+CD3^+CD4^+HLA-DR^+$ и $CD45^+CD3^+CD4^+CD25^{bright}CD127-HLA-DR^+$ в 1-й группе ветеранов СВО, в сравнении с ветеранами 2-й группы, носит ограничительный характер, предупреждая развитие не только аутоиммунных реакций, но и развитие стресс-индуцированного нейровоспаления. Однако в литературных источниках имеются данные о понижающей регуляции в отношении количества $CD45RA^+CCR7^+$ «наивных» и $CD45RA^+CCR7^+$ «центральных Т-клеток памяти» в ответ на острый психологический стресс, в то время как субпопуляция $CD45RA^+CCR7^-$ «эффекторных» и $CD45RA^+CCR7^-$ «терминально дифференцированных» эффекторных Т-клеток оставались стабильными или увеличивались. Авторы обнаружили, что острый психологический стресс вызывает сопутствующее снижение $CD4^+FoxP3^+Tregs$ и $CD4^+$ Т-клеток, экспрессирующих Treg-родственные эффекторные молекулы, цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген-4 (CTLA-4) и латентно-ассоциированный пептид (LAP) [20]. Следует отметить, что между показателями группы сравнения, в которой лишь у 2% ветеранов имело место хроническое изменение личности, и контрольной практически отсутствуют значимые различия, что, вероятно, свидетельствует о нивелировании с течением времени остроты стресс-индуцированных нейроиммунных реакций.

Обсуждение

Нейробиология стресса, индуцированного различными видами стрессорного воздействия, в том числе военного стресса, активно изучается с позиций общегеномных ассоциативных исследований, изучающих на уровне геномики, эпигеномики факторы риска формирования нейропсихиатрических синдромов [21, 32]. Авторами показано, что стресс-индуцированная глюкокортикостероидная стимуляция Т-лимфоцитов *in vitro* сопровождается измененным транскрипционным ответом ядерного транскрипционного фактора активированных Т-лимфоцитов (nuclear factor of activated T cells cytoplasmic, NFATC1), что может способствовать развитию психопатологии, связанной со стрессом, включая ПТСР [32].

Недавние исследования показали, что в условиях стресс-индуцированного нейровоспаления многократно возрастает способность активированных макрофагов и дендритных клеток к продукции кинуренина. Последний, путем ферментативной модификации, приобретает нейротоксические свойства за счет трансформации в 3-гидроксикинуренин и хинолиновую кислоту.

Напротив, в физиологических условиях метаболиты кинуренина, в частности кинурениновая кислота, обладают свойствами нейропротектора. При этом отмечено, что в ситуации пролонгированного стресса нейротоксический путь метаболизма доминирует [19]. Исследования показали, что индуцируемая провоспалительными цитокинами в условиях острого стресса активация индоламин-2,3-диоксигеназы, участвующей в метаболизме триптофана на территории ЦНС ферментативно опосредует переход к когнитивным/аффективным расстройствам [7].

В свою очередь, имеются сведения о физиологической роли индоламин-2,3-диоксигеназы и связанного с ней кинуренина, tandemно регулирующих продукцию регуляторных Т-клеток клетками микроглии на территории ЦНС. Однако избыточная активация этого пути метаболизма триптофана может приводить к выработке нейроактивных метаболитов, которые потенциально способны негативно влиять на механизмы межнейронной передачи и нарушать нормальное функционирование нейронов, приводя к манифестации нейропсихиатрических расстройств [28].

Более того, показано, что в условиях стресс-индуцированного нейровоспаления Treg могут легко размножаться в ЦНС в течение длительного времени и создавать резидентную популяцию Treg в мозге при стимуляции микросреды, что подчеркивает потенциальную взаимосвязь между эволюцией иммунологической и неврологической систем [34].

Изучение нами фракции В-лимфоцитов в сравнительном аспекте не обнаружило значимых различий в количестве данных клеток в кровотоке. Однако известно, что с лимфопеническими реакциями, наблюдаемыми в периферической крови имеет место усиление грануло- и В-лимфопоэза в костном мозге, коррелирующее с уровнем стероидных гормонов в плазме крови [3].

Заключение

Таким образом, индуцированное стресс-медиаторами кроветворение и изменение количественного спектра субпопуляций лимфоцитов в крови является сложным и динамичным процессом, включающим гормональные и нейроиммунные влияния на процессы лимфопоэза, дифференцировки клеток, экспрессию адгезивных молекул лимфоцитов, выбор линии перекрестной сигнализации между HSPCs, стромальными клетками костного мозга и негемопоэтическими тканями и в целом отражающим наличие стресс-индуцированного нейровоспаления, ассоциированного с клиническими формами нейропсихиатрических расстройств.

Список литературы / References

1. Васильева А.В., Караваева Т.А., Лукошкина Е.П. Диагностика и терапия посттравматического стрессового расстройства в клинике пограничных расстройств и соматической медицине. В: Семенова Н.В. (сост.). Диагностика и лечение психических и наркологических расстройств: современные подходы. Сборник методических рекомендаций. Выпуск 2. СПб.: Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2019. С. 300-324. [Vasilyeva A.V., Karavaeva T. A., Lukoshkina E. P. Diagnosis and therapy of post-traumatic stress disorder in the clinic of borderline disorders and somatic medicine. In: Semenova N.V. (comp.). Diagnosis and treatment of mental and narcological disorders: modern approaches. Collection of methodological recommendations. Issue 2]. St. Petersburg: Publishing and printing company "COSTA", 2019, pp. 300-324.
2. Васильева А.В., Караваева Т.А., Незнанов Н.Г., Идрисов К.А., Ковлен Д.В., Пономаренко Н.Г., Радионов Д.С., Старунская Д.А., Шойгу Ю.С. Посттравматическое стрессовое расстройство в парадигме доказательной медицины: патогенез, клиника, диагностика и терапия. СПб.: НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, 2022. 33 с. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://bekhterev.ru/wp-content/uploads/2023/02/metodicheskie-rekomendacii-ptsr_karavaeva-protokol-10-ot-22.12.2022g..pdf. [Vasilyeva A.V., Karavaeva T.A., Neznanov N.G., Idrisov K.A., Kovlen D.V., Ponomarenko N.G., Radionov D.S., Starunskaya D.A., Shoigu Yu.S. Post-traumatic stress disorder in the paradigm of evidence-based medicine: pathogenesis, clinic, diagnosis and therapy]. St. Petersburg: NMIC MON named after V.M. Bekhterev, 2022. 33 p. [Electronic resource]. Available at: https://bekhterev.ru/wp-content/uploads/2023/02/metodicheskie-rekomendacii-ptsr_karavaeva-protokol-10-ot-22.12.2022g..pdf.
3. Верзакова Ю.А., Гиршфельд В.А. Изменение иммунного статуса в условиях стресса // Международный студенческий научный вестник, 2019. № 3. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://eduherald.ru/article/view?id=19623>. [Verzakova Yu.A., Girshfeld V.A. Changes in the immune status under stress. *Mezhdunarodnyy studencheskiy nauchnyy vestnik* = *International Student Scientific Bulletin*, 2019, no. 3. [Electronic resource]. Available at: <https://eduherald.ru/article/view?id=19623>. (In Russ.)]
4. Зурочка А.В., Давыдова Е.В., Цитометрический анализ субпопуляционного спектра Т-лимфоцитов при ранних формах хронической ишемии мозга у ветеранов современных войн // Медицинская иммунология, 2015. Т. 17, № 1. С. 33-38. [Zurochka A.V., Davydova E.V., Cytometric analysis of the spectrum subpopulation of T lymphocytes in the early forms of chronic brain ischemia veterans of modern wars. *Meditsinskaya Immunologiya* = *Medical Immunology (Russia)*, 2015, Vol. 17, no. 1, pp. 33-38. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2015-1-33-38.
5. Зурочка А.В., Хайдуков С.В., Кудрявцев И.В., Черешнев В.А. Проточная цитометрия в биомедицинских исследованиях. Екатеринбург: РИО УрО РАН, 2018. 720 с. [Zurochka A.V., Khaidukov S.V., Kudryavtsev I.V., Chereshevnev V.A. Flowcytometry in biomedical research]. Yekaterinburg: RIO, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2018. 720 p.
6. Киселева Н.М., Кузьменко Л.Г., Нкане Нзола М.М. Стресс и лимфоциты // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского, 2012. Т. 91, № 1. С. 137-143. [Kiseleva N.M., Kuzmenko L.G., NkaneNzola M.M. Stress and lymphocytes. *Pediatrics. Zhurnal im. G. N. Speranskogo* = *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*, 2012, no. 1, pp. 137-143. (In Russ.)]
7. Комарова О.Н., Хавкин А.И. Взаимосвязь стресса, иммунитета и кишечной микробиоты // Педиатрическая фармакология, 2020. Т. 17, № 1. С. 18-24. [Komarova O.N., Khavkin A.I. Correlation Between Stress, Immunity and Intestinal Microbiota. *Pediatricheskaya farmakologiya* = *Pediatric Pharmacology*, 2020. Vol. 17, no. 1, pp. 18-24. (In Russ.)]
8. Крюков Е.В., Шамрей В.К. Военная психиатрия в XXI веке: современные проблемы и перспективы развития. СПб.: СпецЛит, 2022. 367 с. [Kryukov E.V., Shamrey V.K. Military psychiatry in the XXI century: modern problems and prospects of development]. St. Petersburg: SpetsLit, 2022. 367 p.
9. Резник А.М. Психические расстройства у ветеранов локальных войн, перенесших черепно-мозговую травму // Health, Food and Biotechnology, 2020. Т. 2, № 1. С. 11-23. [Reznik A.M. Mental disorders in veterans of local wars who suffered a traumatic brain injury. *Health, Food and Biotechnology* = *Health, Food and Biotechnology*, 2020, Vol. 2, no. 1, pp. 11-23. (In Russ.)]
10. Смирнова А.В., Корягина О.А. Стресс и физиологический ответ организма. Экзаменационный стресс у студентов // Международный студенческий научный вестник, 2019. № 2. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=19612>. [Smirnova A.V., Koryagina O.A. Stress and the physiological response of the body. Exam stress among students. *Mezhdunarodnyy studencheskiy nauchnyy vestnik* = *International Student Scientific Bulletin*, 2019, no. 2. [Electronic resource]. Available at: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=19612>. (In Russ.)]
11. Сенавская Е.С. Фронтной быт Великой Отечественной войны: структура и особенности // Вестник антропологии, 2021. № 2. С. 7-25. [Senyavskaya E.S. Frontline life of the Great Patriotic War: structure and features. *Vestnik antropologii* = *Bulletin of Anthropology*, 2021, no. 2. pp. 7-25. (In Russ.)]
12. Токарев А.Р. Нейро-цитокиновые механизмы острого стресса (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание, 2019. № 3. С. 194-204. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://elibrary.ru/zrwozp>. [Tokarev A.R. Neuro-cytokine mechanisms of acute stress (literature review). *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie* = *Journal of New Medical Technologies. eEdition*, 2019, no. 3, pp. 194-204. [Electronic resource]. Available at: <https://elibrary.ru/zrwozp>. (In Russ.)]

13. Троицкий М.С. Стресс и психопатологии // Вестник новых медицинских технологий, 2016. № 4. С. 343-352. [Troitskiy M.S. Stress and psychopathology. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy* = *Journal of New Medical Technologies*, 2016, no. 4, pp. 343-352. (In Russ.)]
14. Тучина О.П., Сидорова М.В., Туркин А.В., Швайко Д.А., Шалагинова И.Г., Ваколюк И.А. Молекулярные механизмы инициации и развития нейровоспаления в модели посттравматического стрессового расстройства // Гены и клетки, 2018. Т. 13, № 2. С. 47-55. [Tuchina O.P., Sidorova M.V., Turkin A.V., Shvayko D.A., Shalaginova I.G., Vakolyuk I.A. Molecular mechanisms of initiation and development of neuroinflammation in the model of posttraumatic stress disorder. *Geny i клетки* = *Genes and Cells*. 2018, Vol. 13, no. 2, pp. 47-55. (In Russ.)]
15. Bam M., Yang X., Busbee B.P., Aiello A.E., Uddin M., Ginsberg J.P., Galea S., Nagarkatti P.S., Nagarkatti M. Increased H3K4me3 methylation and decreased miR-7113-5p expression lead to enhanced Wnt/ β -catenin signaling in immune cells from PTSD patients leading to inflammatory phenotype. *Mol. Med.*, 2020, Vol. 26, 110. doi: 10.1186/s10020-020-00238-3.
16. Bujko K., Kucia M., Ratajczak J., Ratajczak M.Z. Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (HSPCs). *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2019, Vol. 1201, pp. 49-77.
17. Busbee P.B., Bam M., Yang X., Abdulla O.A., Zhou J., Ginsberg J.P., Aiello A.E., Uddin M., Nagarkatti M., Nagarkatti P.S. Dysregulated TP53 among PTSD patients leads to downregulation of miRNA let-7a and promotes an inflammatory Th17 phenotype. *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 12, 815840. doi: 10.3389/fimmu.2021.815840.
18. Chen Y., An Q., Yang S.T., Chen Y.L., Tong L., Ji L.L. MicroRNA-124 attenuates PTSD-like behaviors and reduces the level of inflammatory cytokines by downregulating the expression of TRAF6 in the hippocampus of rats following single-prolonged stress. *Exp. Neurol.*, 2022, Vol. 356, 114154. doi: 10.1016/j.expneurol.2022.114154.
19. Dantzer R. Role of the kynurenine metabolism pathway in inflammation-induced depression: preclinical approaches. *Curr. Top. Behav. Neurosci.*, 2017, Vol. 31, pp. 117-138.
20. Freier E., Weber C.S., Nowotne U., Horn C., Bartels K., Meyer S., Hildebrandt Y., Luetkens T., Cao Y., Pabst C., Muzzulini J., Schnee B., Brunner-Weinzierl M.C., Marangolo M., Bokemeyer C., Deter H.C., Atanackovic D. Decrease of CD4(+)FOXP3(+) T regulatory cells in the peripheral blood of human subjects undergoing a mental stressor. *Psychoneuroendocrinology*, 2010, Vol. 35, no. 5, pp. 663-673.
21. Gelernter J., Sun N., Polimanti R., Pietrzak R., Levey D.F., Bryois J., Lu Q., Hu Y., Li B., Radhakrishnan K., Aslan M., Cheung K.H., Li Y., Rajeevan N., Sayward F., Harrington K., Chen Q., Cho K., Pyarajan S., Sullivan P.F., Quaden R., Shi Y., Hunter-Zinck H., Gaziano J.M., Concato J., Zhao H., Stein M.B.; Department of Veterans Affairs Cooperative Studies Program (#575B) and Million Veteran Program. Genome-wide association study of post-traumatic stress disorder reexperiencing symptoms in >165,000 US veterans. *Nat. Neurosci.*, 2019, Vol. 22, no. 9, pp. 1394-1401.
22. Gerondakis S., Fulford T.S., Messina N.L., Grumont R.J. Corrigendum: NF- κ B control of T cell development. *Nat. Immunol.*, 2017, Vol. 18, no. 10, 1173. doi: 10.1038/ni1017-1173a.
23. Giotakos O. Neurobiology of emotional trauma. *Psychiatriki*, 2020, Vol. 31, no. 2, pp. 162-171.
24. Iqbal J., Huang G.D., Xue Y.X., Yang M., Jia X.J. The neural circuits and molecular mechanisms underlying fear dysregulation in posttraumatic stress disorder. *Front. Neurosci.*, 2023, Vol. 17, 1281401. doi: 10.3389/fnins.2023.1281401.
25. Jenne C.N., Lee W.-Y., Léger C., Kubes P. Functional innervation of hepatic iNKT cells is immunosuppressive following stroke. *Science*, 2011, Vol. 334, no. 6052, pp. 101-105.
26. Krabbe S., Grundemann J., Luthi A. Amygdala inhibitory circuits regulate associative fear conditioning. *Biol. Psychiatry*, 2018, Vol. 83, no. 10, pp. 800-809.
27. Li Y., Duan W., Chen Z. Latent profiles of the comorbidity of the symptoms for posttraumatic stress disorder and generalized anxiety disorder among children and adolescents who are susceptible to COVID-19. *Child Youth Serv. Rev.*, 2020, Vol. 116, 105235. doi: 10.1016/j.childyouth.2020.105235.
28. O'Farrell K., Harkin A. Stress-related regulation of the kynurenine pathway: Relevance to neuropsychiatric and degenerative disorders. *Neuropharmacology*, 2017, Vol. 112, Pt B, pp. 307-323.
29. Pasciuto E., Burton O.T., Roca C.P., Lagou V., Rajan W.D., Theys T., Mancuso R., Tito R.Y., Kouser L., Callaerts-Vegh Z., De La Fuente A.G., Prezzemolo T., Mascali L.G., Brajic A., Whyte C.E., Yshii L., Martinez-Muriana A., Naughton M., Young A., Moudra A., Lemaitre P., Poovathingal S., Raes J., de Strooper B., Fitzgerald D.C., Dooley J., Liston A. Microglia require CD4 T cells to complete the fetal-to-adult transition. *Cell*, 2020, Vol. 182, pp. 625-640.e24.
30. Rosen V., Ayers G. An update on the complexity and importance of accurately diagnosing post-traumatic stress disorder and comorbid traumatic brain injury. *Neurosci. Insights*, 2020, Vol. 15, 2633105520907895. doi: 10.1177/2633105520907895.
31. Satoh M., Iwabuchi K. Immunomodulatory functions of α -GalCer and a Derivative, α -Carba-GalCer. *Methods Mol. Biol.*, 2023, Vol. 2613, pp. 1-11.
32. Stein M.B., Levey D.F., Cheng Z., Wendt F.R., Harrington K., Pathak G.A., Cho K., Quaden R., Radhakrishnan K., Girgenti M.J., Ho Y.A., Posner D., Aslan M., Duman R.S., Zhao H. Department of Veterans Affairs Cooperative Studies Program (no. 575B); VA Million Veteran Program; Polimanti R., Concato J., Gelernter J. Genome-wide association analyses of post-traumatic stress disorder and its symptom subdomains in the Million Veteran Program. *Nat. Genet.*, 2021, Vol. 53, no. 2, pp. 174-184.

33. Tang W., Wang Y., Lu L., Lu Y., Xu J. Post-traumatic growth among 5195 adolescents at 8.5 years after exposure to the Wenchuan earthquake: roles of post-traumatic stress disorder and self-esteem. *J. Health Psychol.*, 2021, Vol. 26, pp. 2450-2459.
34. Xu Z., Zhang X., Chang H., Kong Y., Ni Y., Liu R., Zhang X., Hu Y., Yang Z., Hou M., Mao R., Liu W.T., Du Y., Yu S., Wang Z., Ji M., Zhou Z. Rescue of maternal immune activation-induced behavioral abnormalities in adult mouse offspring by pathogen-activated maternal Treg cells *Nat. Neurosci.*, 2021, Vol. 24, pp. 818-830.
35. Yan Y., Ramanan D., Rozenberg M., McGovern K., Rastelli D., Vijaykumar B., Yaghi O., Voisin T., Mosaheb M., Chiu I., Itzkovitz S., Rao M., Mathis D., Benoist C. Interleukin-6 produced by enteric neurons regulates the number and phenotype of microbe-responsive regulatory T cells in the gut. *Immunity*, 2021, Vol. 54, no. 3, pp. 499-513.e5.
36. Yuan M., Liu B., Yang B., Dang W., Xie H., Lui S., Qiu C., Zhu H., Zhang W. Dysfunction of default mode network characterizes generalized anxiety disorder relative to social anxiety disorder and post-traumatic stress disorder. *J. Affect. Disord.*, 2023, Vol. 334, pp. 35-42.
37. Yshii L., Pasciuto E., Bielefeld P., Mascali L., Lemaitre P., Marino M., Dooley J., Kouser L., Verschoren S., Lagou V., Kemps H., Gervois P., de Boer A., Burton O.T., Wahis J., Verhaert J., Tareen S.H.K., Roca C.P., Singh K., Whyte C.E., Kerstens A., Callaerts V., Poovathingal S., Prezzemolo T., Wierda K., Dashwood A., Xie J., vanWanterghem E., Creemers E., Aloulou M., Gsell W., Abiega O., Munck S., Vandenbroucke R.E., Bronckaers A., Lemmens R., De Strooper B., Van Den Bosch L., Himmelreich U., Fitzsimons C.P., Holt M.G., Liston A. Astrocyte-targeted gene delivery of interleukin 2 specifically increases brain-resident regulatory T cell numbers and protects against pathological neuroinflammation. *Nat. Immunol.*, 2022, Vol. 23, no. 6, pp. 878-891.
38. Zhao J.L., Baltimore D. Regulation of stress-induced hematopoiesis. *Curr. Opin. Hematol.*, 2015, Vol. 22, no. 4, pp. 286-292.
39. Zhao J.L., Ma C., O'Connell R.M., Mehta A., diLoreto R., Heath J.R., Baltimore D. Conversion of danger signals into cytokine signals by hematopoietic stem and progenitor cells for regulation of stress-induced hematopoiesis. *Cell Stem Cell*, 2014, Vol. 14, no. 4, pp. 445-459.

Авторы:

Пашнин С.Л. — врач-нейрохирург, заслуженный врач РФ, заведующий отделением нейрохирургии ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», г. Челябинск, Россия

Давыдова Е.В. — д.м.н., доцент, профессор кафедры медицинской реабилитации и спортивной медицины ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; заведующая отделением ранней медицинской реабилитации ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», г. Челябинск, Россия

Альтман Д.Ш. — д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, главный врач ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», г. Челябинск, Россия

Зурочка В.А. — д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунопатофизиологии ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург; старший научный сотрудник лаборатории иммунобиотехнологии Российско-Китайского центра ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)», г. Челябинск, Россия

Журавлев И.Ю. — врач-нейрохирург отделения нейрохирургии ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», г. Челябинск, Россия

Жакупова Я.Т. — к.психол.н., доцент, доцент кафедры психологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; клинический психолог ГБУЗ «Челябинский клинический терапевтический госпиталь для ветеранов войн», г. Челябинск, Россия

Authors:

Pashnin S.L., Neurosurgeon, Honored Physician of the Russian Federation, Head of the Department of Neurosurgery, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

Davydova E.V., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Professor, Department of Medical Rehabilitation and Sports Medicine, South Ural State Medical University; Head, Department of Early Medical Rehabilitation, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

Altman D.Sh., PhD, MD (Medicine), Professor, Honored Physician of the Russian Federation, Chief Physician, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

Zurochka V.A., PhD, MD (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Immunopathophysiology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg; Senior Researcher, Laboratory of Immunobiotechnology, Russian-Chinese Center, South Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, Russian Federation

Zhuravlev I.Yu., Neurosurgeon, Department of Neurosurgery, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

Zhakupova Ya.T., PhD (Psychology), Associate Professor, Department of Psychology, South Ural State Medical University; Clinical Psychologist, Chelyabinsk Clinical Therapeutic Hospital for War Veterans, Chelyabinsk, Russian Federation

Поступила 18.01.2024
Отправлена на доработку 25.02.2024
Принята к печати 16.05.2025

Received 18.01.2024
Revision received 25.02.2024
Accepted 16.05.2025