10.15789/1563-0625-CFO-2952

# ЦИТОМЕТРИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОЧНОГО КОМПАРТМЕНТА ИММУННОЙ СИСТЕМЫ УЧАСТНИКОВ СОВРЕМЕННЫХ БОЕВЫХ КОНФЛИКТОВ

Пашнин С. Л. [1, 2],

Давыдова Е. В. [1, 2],

Альтман Д. Ш. [2],

Зурочка В. А. [3, 5],

Журавлев И. Ю. [2],

Жакупова Я. Т. [1, 4]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Южно-Уральский государственный медицинский университет России, Челябинск, Российская Федерация.
[2] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Челябинская областная клиническая больница, Челябинск, Российская Федерация.
[3] ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия.
[4] ГБУЗ Челябинский клинический терапевтический госпиталь для ветеранов войн, г. Челябинск, Россия.
[5] ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)», г. Челябинск, Россия.


ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

10.15789/1563-0625-CFO-2952

# CYTOMETRIC FEATURES OF THE CELLULAR COMPARTMENT OF THE IMMUNE SYSTEM OF PARTICIPANTS IN MODERN MILITARY CONFLICTS

Pashnin S. L. [a, b],

Davydova E. V. [a, b],

Altman D. Sh. [b],

Zurochka V. A. [c, f],

Zhuravlev I. Yu. [b],

Zhakupova Ya. T. [a, d]

[a] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education South Ural State Medical University of Russia, Chelyabinsk, Russian Federation.
[b] State Budgetary Healthcare Institution Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation.
[c] Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russia.
[d] Chelyabinsk Clinical Therapeutic Hospital for War Veterans, Chelyabinsk, Russia
[f] South Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, Russia.


ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-CFO-2952

**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.

**Материалы и методы**. Обследованы 97 ветеранов - участников современных военных конфликтов, мужского пола от 35 до 55 лет, из них 35 – ветеранов специальной военной операции на Украине (СВО) – основная группа, 42 ветерана второй Чеченской военной кампании (группа сравнения), 20 человек – здоровых военнослужащих (контрольная) группа. Всем проводилось патопсихологическое обследование в соответствии с клиническими рекомендациями. У 12% ветеранов СВО диагностирован ПТСР, 77% имели различные варианты невротических, 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).

**Результаты и обсуждение**. В группе ветеранов СВО отмечено снижение степени разброса эритроцитов по объему, показателя 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 NK – клеток в группе ветеранов СВО, что объясняет наличие лимфопении и может свидетельствовать о дефиците адаптивного и врожденного компартментов 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

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-CFO-2952

нивелировании с течением времени остроты стресс-индуцированных нейроиммунных реакций.

**Заключение.** Индуцированное стресс-медиаторами кроветворение и опосредованное нейроиммунными влияниями изменение количественного спектра субпопуляций лимфоцитов является следствием сложного многоуровневого нейропсиходинамического процесса ЦНС, ассоциированного с клиническими формами расстройств адаптации.

**Ключевые слова**: боевой стресс; показатели гемограммы; цитометрический анализ; субпопуляционный спектр лимфоцитов; расстройства адаптации; стресс-индуцированное нейровоспаление

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-CFO-2952

**Abstract.** Staying in a combat zone is associated with a high risk of developing mental disorders. A significant amount of knowledge has been accumulated about the mechanisms of immune-mediated reactions in the development of neuropsychiatric pathology, in particular post-traumatic stress disorder (PTSD). Activated T-regulatory cells play an important role in the development of neuroinflammation under stress.

**Purpose of the study**: to study the indicators of the blood system, cytometric features of the cellular compartment of the immune system in participants in modern military conflicts with the presence of adaptation disorders associated with stress.

**Materials and methods.** We examined 97 veterans - participants in modern military conflicts, males from 35 to 55 years old, of which 35 were veterans of a special military operation in Ukraine (SVO) - the main group, 42 veterans of the second Chechen military campaign (comparison group), 20 people - healthy military personnel (control group. All patients underwent pathopsychological examination in accordance with clinical recommendations. 12% of Northern Military District veterans were diagnosed with PTSD, 77% had various types of neurotic, stress-related and somatoform disorders. In the comparison group, 2% of combatants were diagnosed with chronic personality change. A complete blood count was performed using a standardized method on a hematology analyzer. Immunophenotyping of lymphocytes using a Navios flow cytometer (Beckman Coulter, USA).

**Results and discussion.** In the group of SVO veterans, a decrease in the degree of dispersion of erythrocytes in volume, an indicator of heterogeneity and the average volume of platelets, lymphopenia, and monocytosis was noted, which reflects the multidirectional effect of hematopoietic cell regulators on individual lines of differentiation of mononuclear cells. Cytometric analysis of the composition of lymphocytes 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 the adaptive and innate compartments of immune defense in conditions of a prolonged response to stress. An increase in the number of TNK and T-regulatory lymphocytes, which prevent the transition of the immune response to an autoimmune reaction, has been established. Under stress, the transcription factor Foxp3 is involved in the upregulation of the glucocorticoid-induced TNF receptor in the T-regulatory cell line, potentiating the proliferative activity of the latter. A decrease in the number of T-helpers and T-regulatory cells with markers of early and late positive activation has been shown, limiting the development of both autoimmune reactions and the development of stress-induced neuroinflammation. There were practically no differences between the control group and the indicators of the comparison group, which indicates that the severity of stress-induced neuroimmune reactions leveled out over time.

**Conclusion.** Hematopoiesis induced by stress mediators and changes in the quantitative spectrum of lymphocyte subpopulations mediated by neuroimmune influences are a consequence of a complex multi-level neuropsychodynamic process of the central nervous system associated with clinical forms of adaptation disorders.

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-CFO-2952

**Key words:** combat stress; hemogram indicators; cytometric analysis; subpopulation spectrum of lymphocytes; adjustment disorders; stress-induced neuroinflammation

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-CFO-2952

## 1 **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, 7]. 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 [10, 1]. 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 посттравматического стрессового расстройства [11, 26]. При ПТСР обнаруживают изменения функций трех субрегионов медиальной префронтальной коры, передней поясной извилины, прелимбической коры и инфралимбической коры [22]. При формировании синдрома ПТСР реализуется двунаправленная связь префронтальной коры с гиппокампом и миндалиной, что играет важную роль в эволюции эмоционального переживания травматического страха [23]. По мнению [13] развитие нейровоспаления на фоне посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) непосредственно связано с изменением морфологии нейронов и клеток глии, а также активацией микроглиальных клеток.

Иммуноопосредованные нейровоспалительные реакции при формировании нейропсихической патологии, в частности, ПТСР, ГТР, развиваются благодаря наличию сложных многоуровневых полимодальных связей между ЦНС и иммунной системой [29]. Важная роль в развитии нейровоспаления при стрессе отводится активированным Т-регуляторным клеткам (Treg) [37, 35]. Также известно, что любой вид стресса снижает уровень экспрессии предшественника микро РНК (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 [17]. Также имеются данные о значительном снижении экспрессии miRNA-598-3p в прелимбической коре у пациентов с ПТСР [16]. Описано также значительное снижение уровня микроРНК Let-7a, ассоциированного с геном белка p53у пациентов с ПТСР на фоне увеличения содержания

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-CFO-2952

провоспалительной субпопуляции Т-хелперов (Th17) [14]. 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.

## 2 **Материалы и методы исследования**

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 ±5,6 года, из них в первую (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 ± 2,3 мес.). Вторую (группу сравнения) составили 42 ветерана второй Чеченской военной кампании (1999 – 2009 гг) в возрастном диапазоне 35-55 лет. Группа контроля (3) состояла из 20 здоровых военнослужащих соответствующего возраста, не принимавших участия в военных кампаниях. Исследование одобрено решением Этического комитета ООО «ДокторЛаб» (протокол №3 от 17.10.2020 г.). 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-Ad-ministered 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 (С.-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 группе 1 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, связанных со стрессом и

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-CFO-2952

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: B - навязчивое воспроизведение травматического события («intrusion»); C - 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 группы сравнения (2), 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).

### *Иммунофенотипирование клеток крови*

Для иммунологического исследования венозную кровь забирали из локтевой вены в утренние часы, натощак. Иммунофенотип лимфоцитов периферической крови определяли с помощью стандартизированной технологии с использованием проточного цитофлюориметра Navios (BeckmanCoulter, 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. (StatSoftInc. (США)). Данные представляли в виде медианы и квартильного размаха, представляющего интервал вокруг медианного значения, содержащий 50 % наблюдений ((Me ($Q_{25-75}$). Различия между показателями оценивали при

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-CFO-2952

помощи модуля непараметрической статистики, используя критерий Манна–Уитни для независимых выборок, с учетом уровня значимости p <0,05.

## 3 **Результаты и обсуждение**

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.

Отмечены изменения со стороны показателя гетерогенности тромбоцитов, отражающего изменение баланса форм тромбоцитов в 1 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 тромбокрит 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-κB, сигнальных путей Stat3 и Notch, являющихся универсальными регуляторами клеточного гомеостаза [15]. Кроме того, экспериментально доказано, что IL-6 может продуцироваться HSPCsво время стимуляции костного мозга агонистами toll-подобных рецепторов (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 стрессом кроветворения является ось TLR–MyD88/TRIF-NF-κB [39].

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-CFO-2952

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.

Снижение численности данных популяций лимфоцитов вполне объясняет наличие лимфопении и может свидетельствовать о дефиците адаптивного и врожденного компартментов 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 [11].

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 часов 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, количество и функциональная активность которых не изменялась, напротив, цитотоксичность NKT – лимфоцитов в отношении сингенных тимоцитов возрастала параллельно с увеличением их доли, преимущественно путем аутореактвности через Fas-лиганд [24].

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 развертывание аутоиммунных реакций обеспечивая формирование «периферической толерантности» [4]. При стрессе транскрипционный фактор

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

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 [21]. Кроме того, глюкокортикоиды повышают активность трансформирующего фактора роста β (ТФР-β), подавляющего избыточную активацию Т-клеток и макрофагов [9, 12].

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 $CD45^+CD3^+CD4^+CD25^{bright}CD127^-HLA\text{-}DR^+$ в группе 1 ветеранов СВО, в сравнении с ветеранами группы 2, 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) [19]. 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.

Нейробиология стресса, индуцированного различными видами стрессорного воздействия, в т.ч. военного стресса активно изучается с позиций общегеномных ассоциативных исследований, изучающих на уровне геномики, эпигеномики факторы риска формирования нейропсихиатрических синдромов [32, 20]. Авторами показано, что стресс- индуцированная глюкокортикостероидная стимуляция Т- лимфоцитов in vitro сопровождается измененным транскрипционным ответом ядерного транскрипционного фактора активированных Т-лимфоцитов (nuclear factor ofactivated 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

 10.15789/1563-0625-CFO-2952

нейротоксические свойства, за счет трансформации 3-гидроксикинуренин и хинолиновую кислоту, напротив, в физиологических условиях метаболиты кинуренина, в частности, кинурениновая кислота обладает свойствами нейропротектора, при этом отмечено, что в ситуации пролонгированного стресса нейротоксический путь метаболизма доминирует [18]. Исследования показали, что индуцируемая провоспалительными цитокинами в условиях острого стресса активация индоламин-2,3-диоксигеназы, участвующей в метаболизме триптофана на территории ЦНС фермантативно опосредует переход к когнитивным/аффективным расстройствам [25].

В свою очередь, имеются сведения о физиологической роли индоламин-2,3-диоксигеназы и связанного с ней кинуренина, тандемно 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 месть усиление грануло- и В- лимфопоэза в костном мозге, коррелирующее с уровнем стероидных гормонов в плазме крови [3].

## 4 **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.

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-CFO-2952

## ТАБЛИЦЫ

**Таблица 1.** Показатели расширенной гемограммы у ветеранов современных боевых действий (Me ($Q_{25}$; $Q_{75}$)).

**Table 1.** Indicators of expanded hemogram in veterans of modern combat operations (Me ($Q_{25}$; $Q_{75}$)).

| Параметры<br>Parameters | Группа 1<br>Ветераны специальной военной операции<br>n= 35<br>Group 1<br>Veterans of the special military operation<br>n= 35 | Группа 2<br>Ветераны Чеченской кампании<br>n = 42<br>Group 2<br>Veterans of the Chechen campaign<br>n = 42 | Группа 3<br>Контрольная<br>n = 20<br>Group 3<br>Control<br>n = 20 |
|---|---|---|---|
| Эритроциты, $10^{12}$/л<br>Red blood cells, $10^{12}$/l | 4,8<br>(4,6;5,3) | 4,9<br>(4,72;5,1) | 4,8<br>(4,6;5,1) |
| Концентрация гемоглобина, г/л<br>Hemoglobinconcentration, g/l | 142,6<br>(135,2;151,1) | 148,5<br>(141,1;155,1) | 143, 8<br>(138,1;145,2) |
| Гематокрит (Ht), %<br>Hematocrit, % | 44,5<br>(42,5; 46,5) | 45,1<br>(43,1;47,1) | 44,3<br>(43,5;45,3) |
| Средний корпускулярный объем эритроцита, $10^{-15}$/л (фемтолитр)<br>Mean Cell Volume (MCV), fL | 86,3<br>(79,6;94,8) | 90,5<br>(89,4;92,8) | 87,9<br>(86,2;90,1) |
| Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг<br>Mean cell hemoglobin concentration (MCH), pg | 28,6<br>(27,5; 29,3) | 29,8<br>(27,9; 31,2) | 29,6<br>(28,4;31,9) |
| Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л<br>Mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC), g/l | 332,1<br>(328,1; 335,2) | 330,2<br>(325,2;338,1) | 320,0<br>(315,1;334,4) |
| Распределение эритроцитов по объему, %<br>Red cell distribution of width, (RDW-CV) | 11,6<br>(11,3;12,0) | 13,9<br>(13,4;13,9)* | 13,7<br>(13,2;14,2)* |
| Количествотромбоцитов , $10^{9}$/л | 234,8<br>(205,1;240,1) | 259,7<br>(229,1; 287,3) | 250,8<br>(236,2;269,4) |

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-CFO-2952

| | | | |
|---|---|---|---|
| Thenumber of platelets $10^9$ cells/l | | | |
| Тромбокрит, %<br>Thrombocrit, % | 0,26<br>(0,24;0,28) | 0,27<br>(0,24;0,30) | 0,29<br>(0,25;0,34) |
| Среднийобъемтромбоцита, fL<br>Mean platelet volume (MPV), fL | 7,12<br>(6,9;7,4) | 10,1<br>(9,9;10,7)* | 10,0<br>(9,8;10,5)* |
| Ширина распределения тромбоцитов по объему, %<br>Distribution width of platelets by volume (PDV), % | 11,7<br>(11,2;12,1) | 14,3<br>(14,2; 14,3)* | 13,7<br>(13,5;14,2)* |
| Лейкоциты, $10^9$/л<br>White blood cells, $10^9$/l | 6,3<br>(4,3;7,2) | 7,3<br>(5,3;8,2) | 7,2<br>(6,5;8,8) |
| Палочкоядерные нейтрофилы, %<br>Rod-shaped neutrophils, % | 2,3<br>(2,0;3,2) | 3,8<br>(3,0;4,0) | 3,4<br>(3,0;4,0) |
| Сегментоядерные нейтрофилы, %<br>Segmented neutrophils, % | 48,1<br>(39,2;56,3) | 48,0<br>(41,2;55,6) | 53,2<br>(46,3;60,3) |
| Эозинофилы, %<br>Eosinophils, % | 4,8<br>(3,0;6,0) | 3,7<br>(3,0;4,0) | 3,8<br>(3,0;4,0) |
| Лимфоциты, %<br>Lymphocytes, % | 29,8<br>(22,1;30,6) | 34,9<br>(32,1;39,2)* | 32,4<br>(30,2;35,4)* |
| Базофилы, %<br>Basophils, % | 0,1<br>(0;0,1) | 0,1<br>(0;0,1) | 0,1<br>(0;0,1) |
| Гранулоциты, $10^9$/л<br>Granulocytes, $10^9$/l | 3,6<br>(3,3;4,7) | 3,2<br>(2,5;4,5) | 3,1<br>(2,6;4,3) |
| Моноциты, $10^9$/л<br>Monocytes, $10^9$/l | 1,5<br>(0,9;1,9) | 0,7<br>(0,62;0,86)* | 0,8<br>(0,68;1,01)* |
| Лимфоциты, $10^9$/л<br>Lymphocytes, $10^9$/l | 1,9<br>(1,7; 2,1) | 2,5<br>(2,3;3,1)* | 2,4<br>(2,3; 3,1)* |

**Примечание:** *- значимые различия с 1 группой при $p \leq 0,05$.
**Note:** *- significant differences with group 1 at $p<0, 05$.

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-CFO-2952

**Таблица 2.** Показатели популяционной гетерогенности лимфоцитов в разных когортах ветеранов современных локальных военных конфликтов (Me ($Q_{25;}$ $Q_{75}$)).

**Table 2.** Indicators of population heterogeneity of lymphocytes in different cohorts of veterans of modern local military conflicts (Me ($Q_{25;}$ $Q_{75}$)).

| Параметры<br>Parameters | Группа 1<br>Ветераны специальной военной операции<br>n= 35<br>Group 1<br>Veterans of the special military operation<br>n= 35 | Группа 2<br>Ветераны Чеченской кампании<br>n = 42<br>Group 2<br>Veterans of the Chechen campaign<br>n = 42 | Группа 3<br>Контрольная<br>n = 20<br>Group 3<br>Control<br>n = 20 |
|---|---|---|---|
| Общее количество Т-лимфоцитов ($CD45^+CD3^+CD19^-$), отн., %<br>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) |
| Общее количество Т-лимфоцитов ($CD45^+CD3^+CD19^-$), $10^6$кл/л<br>Total number of T-lymphocytes ($CD46^+CD3^+CD19^-$) abs., $10^6$ cells/l | 1863,4 (1299,1;2187) | 2058,8 (1768,3;2390) | 1661,1 (1508,4;1860,1) |
| Т-хелперы (CD45+CD3+CD4+) отн., %<br>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., $10^6$кл/л<br>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., %<br>T-cytotoxic ($CD45^+CD3^+$ $CD8^+$), relative, % | 25,5 (18,9;29,1) | 26,5 (23,7;29,3) | 27,8 (25,4;29,1) |

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-CFO-2952

| | | | |
|---|---|---|---|
| Т-цитотоксические ($CD45^+CD3^+CD8^+$), $10^6$кл/л<br>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 $CD4^+/CD8^+$,$10^9$/л<br>CD4+/CD8+ ratio, $10^9$/l | 1,25 (1,1;1,45) | 1,57 (1,47;1,77)* | 1,64 (1,55;1,8)* |
| TNK-лимфоциты ($CD46^+CD3^+CD16^+CD56^+$) отн., %<br>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)* |
| TNK-лимфоциты ($CD46^+CD3^+CD16^+CD56^+$) абс., $10^6$кл/л<br>TNK-lymphocytes ($CD46^+CD3^+CD16^+CD56^+$) abs., $10^6$ cells/l | 76,6 (66,5;126,3) | 53,5 (39,14;63,8)* | 57,1 (47,4;65,4)* |
| NK-клетки (CD45+CD3–CD16+CD56+) отн., %<br>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)* |
| NK-клетки (CD45+CD3–CD16+CD56+) абс.,$10^6$кл/л<br>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., %<br>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), $10^9$кл/л<br>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., % | 3,17 (2,3;3,3) | 5,04 (4,9;5,15)* | 5,1 (4,3;5,5)* |

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-CFO-2952

| | | | |
|---|---|---|---|
| T-lymphocytes $CD45^+CD3^+CD4^+HLA\ DR^+$ (late activation), relative, % | | | |
| T-лимфоциты$CD45^+CD3^+CD4^+HLA\ DR^+$ (поздняя активация), $10^6$кл/л<br>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.,%<br>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 ($CD45R0^+CD3^+CD4^+CD25^+CD127^-$),$10^6$кл/л<br>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 ($CD45R0^+CD3^+CD4^+CD25^+CD127^-HLA\text{-}DR^+$), отн.,%<br>T-regulatory cells late activation ($CD45R0^+CD3^+CD4^+CD25^+CD127^-HLA\text{-}DR^+$), relative, % | 0,63 (0,43;0,79) | 1,22 (0,74;1,35)* | 1,34 (0,95;1,44)* |
| Т-регуляторные клетки поздняя активация($CD45R0^+CD3^+CD4^+CD25^+CD127^-HLA\text{-}DR^+$) абс. $10^6$кл/л<br>T-regulatory cells late activation ($CD45R0^+CD3^+CD4^+CD25^+CD127^-HLA\text{-}DR^+$) abs.$10^6$ cells/l | 7,5 (5,6;8,4) | 9,13 (8,12;11,3)* | 10,2 (9,3;11,9)* |
| Общее количество В-лимфоцитов ($CD45^+CD3^-CD19^+$), отн., %<br>Total number of B-lymphocytes ($CD45^+CD3^-CD19^+$), relative, % | 10,3 (7,1;13,1) | 12,4 (11,4;13,12) | 11,8 (10,9;13,1) |

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

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-CFO-2952

| | | | |
|---|---|---|---|
| Общее количество В-лимфоцитов ($CD45^+CD3^-$ $CD19^+$), $10^6$кл/л<br>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) |

**Note:** *- significant differences with group 1 at p<0, 05.

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-CFO-2952

# ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

**Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку**

**Давыдова Евгения Валерьевна** – д.м.н., доцент, профессор кафедры медицинской реабилитации и спортивной медицины ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, зав. отделением ранней медицинской реабилитации ГБУЗ ЧОКБ, Челябинск;
адрес: 454048, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 70 (Медгородок);
телефон: 8(351)749-37-75;
e-mail: dav-zhenya@yandex.ru

**Davydova Evgeniya Valeryevna** – D.Sc. MD, Associate Professor, Professor of the Department of Medical Rehabilitation and Sports Medicine of the South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head. Department of Early Medical rehabilitation of Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk;
address: Vorovskiy str., 70 (Medgorodok), Chelyabinsk, 454048, Russia;
telephone: 8(351)749-37-75;
e-mail: dav-zhenya@yandex.ru

**Блок 2. Информация об авторах**

**Пашнин Сергей Леонидович** – врач-нейрохирург, Заслуженный врач РФ, заведующий отделением нейрохирургии ГБУЗ Челябинская областная клиническая больница, Челябинск.
e-mail: pashninmd@mail.ru

**Pashnin Sergey Leonidovich** – neurosurgeon, Honored Physician of the Russian Federation, Head of the Department of Neurosurgery, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk.
e-mail: pashninmd@mail.ru

**Альтман Давид Шурович** – д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ, главный врач ГБУЗ Челябинская областная клиническая больница, Челябинск.
e-mail: altman.dmitrij@gmail.com

**Altman D. S.** – MD, Professor, Honored Physician of the Russian Federation, Chief Physician of the Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk.

e-mail: altman.dmitrij@gmail.com

**Зурочка Владимир Александрович** – д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунопатофизиологии ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Екатеринбург; старший научный сотрудник лаборатории иммунобиотехнологии Российско-Китайского Центра Южно-Уральского Государственного Университета (НИУ).

e-mail: v_zurochka@mail.ru

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-CFO-2952

**Zurochka Vladimir Aleksandrovich** – D.Sc. MD, senior researcher, laboratory of immunopathophysiology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg; senior researcher, laboratory of immunobiotechnology, Russian-Chinese Center, South Ural State University (NRU),Chelyabinsk, Russia.
e-mail: v_zurochka@mail.ru

**Журавлев Игорь Юрьевич** – врач - нейрохирург отделения нейрохирургии ГБУЗ Челябинская областная клиническая больница, Челябинск.
e-mail: pashninmd@mail.ru

**Igor Yuryevich Zhuravlev** – Neurosurgeon at the Department of Neurosurgery of the Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk.
e-mail: pashninmd@mail.ru

**Жакупова Яна Тураровна** – кандидат психологических наук, доцент, доцент кафедры психологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; клинический психолог ГБУЗ Челябинский клинический терапевтический госпиталь ветеранов войн, Челябинск.
e-mail: ps-gold@yandex.ru

**Zhakupova Yana Turarovna** – Candidate of Psychological Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Psychology of the South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; clinical psychologist of the Chelyabinsk Clinical Therapeutic Hospital of War Veterans, Chelyabinsk.
e-mail: ps-gold@yandex.ru

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-CFO-2952

**Блок 3. Метаданные статьи**

ЦИТОМЕТРИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОЧНОГО КОМПАРТМЕНТА ИММУННОЙ СИСТЕМЫ УЧАСТНИКОВ СОВРЕМЕННЫХ БОЕВЫХ КОНФЛИКТОВ

CYTOMETRIC FEATURES OF THE CELLULAR COMPARTMENT OF THE IMMUNE SYSTEM OF PARTICIPANTS IN MODERN MILITARY CONFLICTS

**Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:**
СПЕКТР ЛИМФОЦИТОВ ПРИ БОЕВОМ СТРЕССЕ

THE SPECTRUM OF LYMPHOCYTES IN COMBAT STRESS

**Ключевые слова**: боевой стресс; показатели гемограммы; цитометрический анализ; субпопуляционный спектр лимфоцитов; расстройства адаптации; стресс-индуцированное нейровоспаление

**Key words:** combat stress; hemogram indicators; cytometric analysis; subpopulation spectrum of lymphocytes; adjustment disorders; stress-induced neuroinflammation

Оригинальные статьи.
Количество страниц текста – 18,
Количество таблиц – 2.
Количество рисунков – 0.
16.01.2024

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-CFO-2952

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

| Порядковый номер ссылки | Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные | Название публикации и источника на английском | Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi. |
|---|---|---|---|
| 1 | Васильева А. В., Караваева Т. А., Лукошкина Е. П. Диагностика и терапия посттравматического стрессового расстройства в клинике пограничных расстройств и соматической медицине — СПб.: Диагностика и лечение психических и наркологических расстройств: современные подходы. Сборник методических рекомендаций / сост. Н. В. Семенова, под общ. ред. Н. Г. Незнанова. Выпуск 2. 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.** *St. Petersburg: Diagnosis and treatment of mental and narcological disorders: modern approaches. Collection of methodological recommendations / comp. N. V. Semenova, under the general editorship of N. G. Neznanov. Issue 2. Publishing and printing company "COSTA", 2019, pp. 300-324* | URL: https://bekhterev.ru/wp-content/uploads/2021/05/2019_sbornik_m_vyp_2.pdf |
| 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, | **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 Y.S. Post–traumatic stress disorder in the paradigm of evidence-based medicine: pathogenesis, clinic, diagnosis** | URL: https://spbimi.ru/wp-content/uploads/2023/06/1267_kr23f43p1mz.pdf |

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

| | | | |
|---|---|---|---|
| | диагностика и терапия – СПб.: НМИЦ ПН им.В.М. Бехтерева, 2022. – 33 с. | **and therapy.** *St. Petersburg.: NMIC MON named after V.M. Bekhterev, 2022. – 33 p.* | |
| 3 | Верзакова Ю.А., Гиршфельд В.А. Изменение иммунного статуса в условиях стресса // Международный студенческий научный вестник. – 2019. – № 3. | **Verzakova Yu.A., Girshfeld V.A. Changes in the immune status under stress.** *International Student Scientific Bulletin. – 2019. – No. 3.* | URL: https://eduherald.ru/ru/article/view?id=19623 |
| 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.** *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2015, Vol. 17, no. 1, pp. 33-38.* | 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., Chereshnev V.A. Flowcytometry in biomedical research.** *Ekaterinburg: RIO, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2018. 720 p.* | URL: http://i.uran.ru/nasledie/content/protochnaya-citometriya-v-biomedicinskih-issledovaniyah |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 6 | Киселева Н.М., Кузьменко Л.Г., НканеНзола М.М. Стресс и лимфоциты // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2012. – №1. | **Kiseleva N.M., Kuzmenko L.G., NkaneNzola M.M. Stress and lymphocytes**. *Pediatrics. The magazine named after G. N. Speransky, 2012. №1.* | URL: https://cyberleninka.ru/article/n/stress-i-limfotsity |
| 7 | Крюков Е. В., Шамрей В. К. Военная психиатрия в XXI веке: современные проблемы и перспективы развития. – СПб. : СпецЛит, 2022. - 367 с. - ISBN 9785299011654. - Текст : электронный // ЭБС "Букап" : [сайт]. - URL : https://www.books-up.ru/ru/book/voennaya-psihiatriya-v-xxi-veke-sovremennye-problemy-i-perspektivy-razvitiya-15911604/ | **Kryukov E. V., Shamrey V. K. Military psychiatry in the XXI century: modern problems and prospects of development** . *St. Petersburg : SpetsLit, 2022. - 367 p.* | URL: https://www.books-up.ru/ru/book/voennaya-psihiatriya-v-xxi-veke-sovremennye-problemy-i-perspektivy-razvitiya-15911604/ |
| 8 | Резник А.М. Психические расстройства у ветеранов локальных войн, перенесших черепно-мозговую травму. Health, Food & Biotechnology. 2020; 2(1):11-23. | **Reznik A.M. Mental disorders in veterans of local wars who suffered a traumatic brain injury.** *Health, Food & Biotechnology. 2020; 2(1):11-23.* | DOI:10.36107/hfb.2020.i1.s168 |
| 9 | Смирнова А.В., Корягина О.А. Стресс и физиологический ответ организма. Экзаменационный стресс у студентов // Международный студенческий научный вестник. – 2019. – № 2. | **Smirnova A.V., Koryagina O.A. Stress and the physiological response of the body. Exam stress among students.** *International Student Scientific Bulletin. – 2019. – No. 2.* | URL: https://eduherald.ru/ru/article/view?id=19612 |
| 10 | Сенявская Е.С. Фронтовой 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.** *Bulletin of Anthropology, 2021.No. 2. pp. 7-25.* | DOI: 10.33876/2311-0546/2021-54-2/7-25 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 11 | Токарев А. Р. Нейро-цитокиновые механизмы острого стресса (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №3. | **Tokarev A. R. Neuro-cytokine mechanisms of acute stress (literature review).** *Journal of new medical technologies, eEdition. 2019. №3* | URL: https://cyberleninka.ru/article/n/neyro-tsitokinovye-mehanizmy-ostrogo-stressa-obzor-literatury<br><br>DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16469 |
| 12 | Троицкий М.С. Стресс и психопатологии// Вестник новых медицинских технологий – 2016 - №4 – с.343-352 | **Troitskiy M.S. Stress and psychopathology.** *Journal of new medical technologies, 2016, No.4, pp.343-352* | DOI: 10.12737/22635 |
| 13 | 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. №2. | **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.** *Genes and cells. 2018. №2.* | URL: https://cyberleninka.ru/article/n/molekulyarnye-mehanizmy-initsiatsii-i-razvitiya-neyrovospaleniya-v-modeli-posttravmaticheskogo-stressovogo-rasstroystva<br><br>DOI: 10.23868/201808019 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 14 | Bam, M., Yang, X., Busbee, B. P., Aiello, A. E., Uddin, M., Ginsberg, J. P., et al. (2020). 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. 26:110. | - | DOI: 10.1186/s10020-020-00238-3 |
| 15 | Bujko K., Kucia M., Ratajczak J., Ratajczak M.Z. Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (HSPCs). Adv Exp Med Biol. 2019;1201: pp. 49-77. | - | DOI: 10.1007/978-3-030-31206-0_3 |
| 16 | Busbee, P. B., Bam, M., Yang, X., Abdulla, O. A., Zhou, J., Ginsberg, J. P. (. J.)., et al. (2022). Dysregulated TP53 among PTSD patients leads to downregulation of miRNA let-7a and promotes an inflammatory Th17 phenotype. Front. Immunol. 12:815840. | - | DOI: 10.3389/fimmu.2021.815840 |
| 17 | Chen, Y., An, Q., Yang, S. T., Chen, Y. L., Tong, L., and Ji, L. L. (2022). 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. 356:114154. | - | DOI: 10.1016/j.expneurol.2022.114154 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 18 | Dantzer R. Role of the kynurenine metabolism pathway in inflammation-induced depression: preclinical approaches. *Curr Top BehavNeurosci*. 2017;31, pp. 117–138. | - | DOI: 10.1007/7854_2016_6. |
| 19 | Freier E., Weber C.S., Nowottne 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 Jun;35(5), pp. 663-673. | - | DOI: 10.1016/j.psyneuen.2009.10.005. Epub 2009 Dec 16. |
| 20 | 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. | - | DOI: 10.1038/s41593-019-0447-7. Epub 2019 Jul 29. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | Genome-wide association study of post-traumatic stress disorder reexperiencing symptoms in >165,000 US veterans. Nat Neurosci. 2019 Sep;22(9), pp. 1394-1401. | | |
| 21 | Gerondakis S., Fulford T.S., Messina N.L., Grumont R.J. Corrigendum: NF-κB control of T cell development.NatImmunol. 2017 Sep 19;18(10), p. 1173. | - | DOI: 10.1038/ni1017-1173a. |
| 22 | Giotakos O. Neurobiology of emotional trauma. Psychiatriki, 2020 Apr-Jun;31(2), pp. 162-171 | - | DOI: 10.22365/jpsych.2020.312.162 |
| 23 | 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. FrontNeurosci. 2023 Dec 5;17:1281401. | - | DOI: 10.3389/fnins.2023.1281401. |
| 24 | Jenne C.N., Lee W-Y., Léger C., Kubes P. Functional Innervation of Hepatic iNKT Cells Is Immunosuppressive Following Stroke. Science (New York, N.Y.) [Internet]. 2011 Sep 15 [cited 2011 Oct 7];101. | - | DOI: 10.1126/science.1210301 |
| 25 | Komarova O. N., Khavkin A. I. Correlation Between Stress, Immunity and Intestinal Microbiota. Pediatricheskaya farmakologiya | - | DOI: 10.15690/pf.v17i1.2078) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | — Pediatric pharmacology. 2020; 17 (1), pp. 18–24. | | |
| 26 | Krabbe S., Grundemann J., and Luthi A. Amygdala inhibitory circuits regulate associative fear conditioning. Biol. Psychiatry, 2018 May 15;83(10), pp. 800-809 | - | DOI: 10.1016/j.biopsych.2017.10.006 |
| 27 | Li Y., Duan W., and 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 Sep: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 Jan;112(Pt B), pp. 307-323. | - | DOI: 10.1016/j.neuropharm.2015.12.004. Epub 2015 Dec 12. |
| 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. , MartinezMuriana A. , Naughton | - | DOI: 10.1016/j.cell.2020.06.026 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 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, 182 (2020), pp. 625-640, e24 | | |
| 30 | Rosen V., and Ayers G. An update on the complexity and importance of accurately diagnosing post-traumatic stress disorder and comorbid traumatic brain injury. Neurosci Insights, 2020, 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;2613, pp. 1-11. | - | DOI: 10.1007/978-1-0716-2910-9_1. |
| 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 | - | DOI: 10.1038/s41588-020-00767-x. Epub 2021 Jan 28. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | Million Veteran Program. Nat Genet. 2021 Feb;53(2), pp.174-184. | | |
| 33 | Tang W., Wang Y., Lu L., Lu Y., and 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, 26, pp. 2450–2459. | - | DOI: 10.1177/1359105320913947 |
| 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., 24 (2021), pp. 818-830 | - | DOI: 10.1038/s41593-021-00837-1 |
| 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 gute5 Immunity, 54 (2021), pp. 499-513 | - | DOI: 10.1016/j.immuni.2021.02.002 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 36 | Yuan M., Liu B., Yang B., Dang W., Xie H., Lui S., et al. Dysfunction of default mode network characterizes generalized anxiety disorder relative to social anxiety disorder and post-traumatic stress disorder. J AffectDisord, 2023, 334, pp. 35–42. | - | DOI: 10.1016/j.jad.2023.04.099. Epub 2023 Apr 29. |
| 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. , deBoer A. , Burton O.T. , Wahis J. , Verhaert J. , Tareen S.H.K. , Roca C.P. , Singh K. , Whyte C.E. , Kerstens A. , CallaertsVegh Z. , Poovathingal S. , Prezzemolo T. , Wierda K. , Dashwood A. , Xie J. , VanWonterghem 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 | - | DOI: 10.1038/s41590-022-01208-z |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | against pathological neuroinflammation Nat. Immunol., 23 (2022), pp. 878-891. | | |
| 38 | Zhao J.L., Baltimore D. Regulation of stress-induced hematopoiesis. Current Opinion in Hematology 22(4): pp 286-292, July 2015. | - | DOI: 10.1097/MOH.0000000000000149 |
| 39 | Zhao J.L., Ma C., O'Connell R.M., et al. Conversion of danger signals into cytokine signals by hematopoietic stem and progenitor cells for regulation of stress-induced hematopoiesis. Cell Stem Cell 2014; 14, pp.445–459. | - | DOI: 10.1016/j.stem.2014.01.007. Epub 2014 Feb 20. |