

**ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ
ПАТТЕРНЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН
РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА: АНАЛИЗ ГЛАВНЫХ
КОМПОНЕНТ (САТРСА)**

Савочкина А. Ю.¹,

Минасова А. А.¹,

Нохрин Д. Ю.¹,

Батурина И. Л.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, НИИ иммунологии

**PHENOTYPIC HETEROGENEITY AND FUNCTIONAL PATTERNS OF
THE IMMUNE SYSTEM IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE:
COMPONENT ANALYSIS OF THE PRINCIPAL COMPONENTS
(CATPCA)**

Savochkina A. Y. ^a,

Minasova A. A. ^a,

Nokhrin D. Y. ^a,

Baturina I. L. ^a

^a Federal state budgetary educational institution of higher education "South-Ural state medical university" of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, research institute of immunology

Резюме

Введение. Современная клиническая иммунология переходит к системному анализу многомерных функциональных связей, рассматривая женский организм как динамическую систему, где гомеостаз поддерживается взаимодействием метаболических факторов, барьерной резистентности и клеточного надзора. Актуальность исследования обусловлена ростом метаболических нарушений, выступающих триггерами системного воспаления низкой интенсивности, что ведет к фенотипической инверсии нейтрофилов и преждевременному истощению функционального резерва иммунитета. **Цель.** Целью работы стала оценка влияния метаболических и барьерных факторов на формирование индивидуальных паттернов иммунной системы женщин репродуктивного возраста с использованием нелинейного анализа главных компонент. **Материалы и методы.** Обследовано 84 условно-здоровые женщины, у которых анализировали расширенную иммунограмму, субпопуляции нейтрофилов методом проточной цитометрии, показатели функциональной активности нейтрофилов. Статистическая обработка проводилась методом нелинейного анализа главных компонент, что позволило осуществить оптимальное масштабирование переменных и выделить независимые векторы иммунной адаптации. **Результаты.** В ходе анализа выделены три главные компоненты. Первая компонента описывает механизм метаболически-ассоциированного воспаления, где рост индекса массы тела коррелирует с количественной экспансией лейкоцитов и лимфоцитов, но сопровождается снижением бактерицидного потенциала и накоплением старых и иммуносупрессорных форм нейтрофилов. Вторая компонента характеризует вектор барьерного дефицита, при котором критическое снижение уровня иммуноглобулина класса А ведет к компенсаторной мобилизации агрессивных стареющих форм нейтрофилов и активации врожденных лимфоидных клеток, создавая риск гиперэргических реакций. Третья компонента отражает модель оптимального надзора, основанную на гармоничном сочетании зрелых сегментоядерных нейтрофилов и цитотоксических лимфоцитов, что обеспечивает эффективную противовирусную защиту и поддержание клеточного гомеостаза. Установлено, что возраст после тридцати трех лет является критической точкой, за которой кумулятивное влияние метаболических факторов начинает превалировать над физиологическими механизмами, смещая профиль от стадии максимальной пластичности к формированию признаков иммунологического старения. **Выводы.** Проведенное исследование доказывает, что иммунная система женщин функционирует как многомерная сеть, в которой векторы метаболического напряжения, барьерной защиты и цитотоксического надзора находятся в динамическом взаимодействии. Индекс массы тела выступает ключевым модулятором, переводящим систему из состояния качественного надзора в модель функциональной хрупкости. Интегративная оценка выделенных факторов позволяет проводить прецизионный мониторинг здоровья и идентифицировать скрытые признаки

иммунологической деградации задолго до появления клинических симптомов заболеваний, что открывает новые возможности для персонализированной предиктивной медицины.

Ключевые слова: Иммунный статус, иммунофенотипирование, старение нейтрофилов, гетерогенность, САТРСА, репродуктивный возраст, пластичность.

Abstract

Introduction. Modern clinical immunology is shifting towards systemic analysis of multidimensional functional interactions, viewing the female body as a dynamic system where homeostasis is sustained through interplay of metabolic factors, barrier resistance, and cellular surveillance. The growing prevalence of metabolic disorders, which act as triggers of low-intensity systemic inflammation, leads to phenotypic neutrophil inversion and premature depletion of functional immune reserve, underscoring the relevance of this study. **Objective.** To assess the influence of metabolic and barrier factors on formation of individual immune system patterns in reproductive-age women using nonlinear principal component analysis. **Materials and Methods.** A total of 84 conditionally healthy women were examined. Immunophenotyping included extended immunogram analysis and neutrophil subpopulation assessment performed by flow cytometry; additionally, functional activity of neutrophils was evaluated. Statistical processing was carried out using nonlinear principal component analysis with optimal scaling of variables to identify independent vectors of immune adaptation. **Results.** Three principal components were identified. The first component reflects metabolic-associated inflammation: increased body mass index correlates with quantitative expansion of leukocytes and lymphocytes but is accompanied by reduced bactericidal potential and accumulation of senescent and immunosuppressive neutrophil forms. The second component characterizes barrier deficiency, where a critical decrease in immunoglobulin A levels leads to compensatory mobilization of aging neutrophils and activation of innate lymphoid cells, creating risk of hyperergic reactions. The third component represents an optimal surveillance model based on harmonious combination of mature segmented neutrophils and cytotoxic lymphocytes, ensuring effective antiviral protection and cellular homeostasis. The age of 33 years was identified as a critical threshold beyond which cumulative metabolic influences override physiological mechanisms, shifting the immune profile from maximum plasticity towards immunological aging. **Conclusions.** The immune system of women functions as a multidimensional network in which metabolic stress, barrier protection, and cytotoxic surveillance dynamically interact. Body mass index serves as key modulator that transforms the system from state of qualitative surveillance to functional fragility. Integrative assessment of these factors enables precision health monitoring and detection of hidden signs of immunological degradation long before clinical symptom onset, opening new avenues for personalized predictive medicine.

Keywords: immune status, immunophenotyping, neutrophil aging, heterogeneity, CATPCA, reproductive age, plasticity.

1 Введение

Современная клиническая иммунология переходит от простой констатации количественных изменений отдельных показателей к системному анализу многомерных функциональных связей. Женский организм в репродуктивном периоде представляет собой динамическую систему, в которой иммунный гомеостаз поддерживается за счет сложного взаимодействия метаболических факторов, барьерной резистентности и специфического клеточного надзора. Именно в этот период закладываются основы долгосрочного женского здоровья, а любые субклинические отклонения в работе регуляторных систем могут служить предикторами развития гинекологических, аутоиммунных и метаболических заболеваний в будущем. Несмотря на значительные успехи в фенотипировании иммунокомпетентных клеток, вопрос о фундаментальных паттернах, определяющих индивидуальную вариабельность иммунного статуса условно-здоровых женщин, остается открытым.

Особое место в поддержании гомеостаза у женщин занимает иммунная система, которая обладает высокой степенью пластичности. Однако современный ритм жизни, экологические факторы и аллостатическая нагрузка (хронический стресс) приводят к тому, что даже у «условно-здоровых» женщин иммунологические показатели нередко находятся на границе физиологической нормы. Состояние «напряженной нормы», характеризующееся скрытой активацией врожденного и адаптивного иммунитета, требует пристального внимания клиницистов, так как оно может выступать в роли «преморбидного фона» для реализации патологических процессов.

Актуальность проблемы обусловлена нарастающей распространенностью метаболических нарушений, которые, по данным последних лет, выступают в роли триггеров системного «воспаления низкой интенсивности» [5]. Установлено, что индекс массы тела (ИМТ) является критическим модулятором миелопоэза, индуцируя фенотипическую инверсию нейтрофильного звена и ускоренное «состаривание» иммунных клеток [6]. Долгое время нейтрофильные гранулоциты рассматривались лишь как эффекторы острого воспаления, сегодня эти клетки признаны сложной популяцией с выраженной фенотипической гетерогенностью. В периферической крови репродуктивно активных женщин одновременно могут присутствовать как зрелые активные клетки, так и формы с признаками старения, а также клетки с иммуносупрессорным фенотипом [13]. Динамика этих субпопуляций, их взаимодействие с Т-лимфоцитами, тромбоцитами и связь с общим метаболическим статусом (в частности, индексом массы тела - ИМТ) формируют индивидуальный иммунологический «ландшафт». В частности, накопление нейтрофилов с фенотипом CXCR4^{high}CD62L^{low} на фоне метаболического стресса свидетельствует о преждевременном истощении функционального резерва системы врожденного иммунитета [9].

Параллельно с системными факторами, барьерная функция слизистых оболочек, опосредованная секреторным и сывороточным IgA, играет ключевую роль в предотвращении избыточной антигенной нагрузки. Дефицит гуморальной защиты неизбежно ведет к компенсаторному напряжению эффекторных механизмов, что проявляется в активации неспецифических лимфоидных клеток и риске срыва иммунологической толерантности [23].

Традиционные методы статистического анализа часто не позволяют выявить скрытые взаимосвязи в массивах данных проточной цитометрии и гематологических показателей. Применение нелинейного анализа главных компонент (САТРСА) открывает новые возможности для идентификации независимых векторов иммунной адаптации. Данный подход позволяет интегрировать показатели клеточного фенотипа, функциональной активности нейтрофилов и гуморальных факторов в единую математическую модель.

Целью настоящего исследования является оценка влияния метаболических и барьерных факторов на формирование индивидуальных паттернов иммунной системы женщин репродуктивного возраста с использованием анализа главных компонент.

2 Материалы и методы

Критерии включения обследуемых лиц в исследование, дизайн работы, а также содержание информационного листка и формы информированного согласия были одобрены Этическим комитетом ФГБОУ ВО «ЮУГМУ Минздрава» (протокол № 10 от 02.11.2023). Исследование проводилось с соблюдением стандартов этической экспертизы для неинтервенционных исследований. Обследовано 86 условно-здоровых небеременных женщин, не имеющих хронических и острых инфекционных заболеваний, независимо от фазы менструального цикла. Проводился общий анализ крови с определением уровня гемоглобина, расширенная иммунограмма, определение субпопуляций нейтрофилов. Гематологическое исследование проводилось на гематологическом анализаторе Medonic M16 (Швеция). Подсчет лейкоцитарной формулы осуществлялся методом световой микроскопии окрашенных по Романовскому-Гимзе препаратов крови. Фагоцитарную активность нейтрофилов оценивали по методу И. С. Фрейдлин с использованием световой микроскопии [3]. Подсчитывали количество нейтрофилов, захвативших частицы латекса (активность фагоцитоза нейтрофилов), и количество фагоцитированных частиц латекса в 100 нейтрофилах (интенсивность фагоцитоза нейтрофилов). Соотношение показателей интенсивности фагоцитоза и активности фагоцитоза нейтрофилов определяли как фагоцитарное число. Лизосомальную активность нейтрофилов оценивали по методу И. С. Фрейдлин [1]. С помощью люминесцентной микроскопии определяли интенсивность люминесценции лизосом нейтрофилов, окрашенных акридиновым оранжевым. Лизосомальную активность нейтрофилов определяли как процент нейтрофилов, имеющих лизосомальные гранулы. Суммарную лизосомальную активность нейтрофилов рассчитывали как произведение лизосомальной активности

нейтрофилов и количества нейтрофилов в одном литре крови, поделенное на 100. Оценку внутриклеточного кислородзависимого метаболизма нейтрофилов проводили с помощью спонтанного и индуцированного НСТ-теста в модификации А. Н. Маянского и М. К. Вискмана [1]. Для проведения индуцированного НСТ-теста использовали рабочий раствор латекса. Число НСТ-положительных нейтрофилов на 100 фагоцитов подсчитывали с использованием световой микроскопии. Подсчет нейтрофильных внеклеточных ловушек проводился согласно патенту РФ на изобретение № 271555 «Способ обнаружения внеклеточной ДНК в цельной периферической крови») в окрашенных по Романовскому – Гимзе препаратах (Савочкина А.Ю. и др.). [2]

Методом проточной цитометрии было проведено иммунофенотипирование лимфоцитов и нейтрофилов на аппарате Navios 6/2 (Beckman Coulter, США). Забор крови осуществляли в пробирки с антикоагулянтом К₃ЭДТА. Фенотипирование нейтрофилов, лимфоцитов проводили в цельной крови с детекцией не менее 30000 событий. Для фенотипирования лимфоцитов использовались реагенты на основе моноклональных антител к поверхностным лейкоцитарным антигенам, меченных флуорохромами СтатусФлоу-1 тетра (BR) CD45-PerCP-Cy5.5 / CD3-FITC / CD4-APC / CD8-PE, СтатусФлоу-2 тетра (BR) CD45-PerCP-Cy5.5 / CD3-FITC / CD16+CD56-PE / CD19-APC (Алкор-Био, Россия), CD45-PE-Cyanine7 (Beckman Coulter, США), CD3-FITC/CD25-PE (Beckman Coulter, США); CD3FITC/Anti HLA-DR-PE (Beckman Coulter, США). Для выявления субпопуляций нейтрофилов использовались следующие моноклональные антитела против соответствующих мембранных CD-рецепторов: CD16 - PE-Cyanine7 (Invitrogen, США); CD62L - PE (Beckman Coulter, США); CD184 - PE-CF594 (BD Biosciences, США); CD11b - FITC (eBioscience, США); CD182 - PerCP-eFluor 710 (BD Biosciences, США); CD309 - Alexa Fluor 647 (BioLegend, США). Зрелые нейтрофилы определялись с фенотипом CD16^{high}CD11b^{high}CD62L^{high} (Adult Nf), активированные нейтрофилы как клетки с фенотипом CD16^{high}CD11b^{high}CD62L^{low} (Act. Nf), иммуносупрессорные нейтрофилы – CD16^{high}CD11b^{low}CD62L^{bright}, (Immunosupr. Nf) стареющие CD16^{high}CD11b^{bright}CD62L^{low}CXCR4^{high} (Older Nf) и проангиогенные CD16^{high}CD11b^{high}CD62L^{low} CXCR4^{high}VEGFR2^{high} (Angiogen. Nf) [11.]

В ходе статистического анализа полученных данных использовали методы анализа распределений, восстановления пропусков и многомерный разведочный анализ. На предварительном этапе проводилась проверка распределений признаков на нормальность с использованием критерия Шапиро – Уилка, а также строились гистограммы распределений в пакете KyPlot v. 6.02 [27]. В полученной матрице данных из 6106 значений (86 человек × 71 признака) имелось 83 пропущенных значения, учитывая малую долю (1,4%) которых, было решено восстановить наиболее вероятные их значения процедурой множественного вменения. Для этого использовался

полупараметрический метод Predictive Mean Matching (PMM) из пакета *mise* для среды R v. 3.17.0 [25], который заменяет пропуски реальными значениями из выборки, которые оказались наиболее близки к предсказанному значению. Выбор PMM обусловлен тем, что он никогда не вмещает биологически невозможные значения, а также работает как с количественными, так и с порядковыми переменными. Процедура запускалась 9 раз, и пропущенные значения заменялись медианой.

Учитывая наличие в данных признаков, измеренных в разных шкалах, также ненормальность распределения большинства количественных признаков, для выявления наиболее общих закономерностей в полученном наборе данных был использован нелинейный анализ главных компонент по алгоритму САТРСА [17]. В ходе анализа все показатели обрабатывались как сглаженные сплайном порядковые переменные с максимально возможным количеством узлов сплайна, а в качестве способа группировки данных применяли ранжирование. При выборе числа латентных переменных руководствовались критериями Кайзера и графическим критерием «каменистой осыпи» Кэттелла, которые применяли как к исходным данным, так и репликам непараметрического бутстрэпа ($k = 1000$) с прокрустовым методом (метод совмещения компонент). Возраст, индекс массы тела и фаза менструального цикла были включены в анализ в качестве дополнительных переменных — для чистоты оценки связей гематологических и иммунологических признаков они не участвовали в расчётах главных компонент, однако их метки отслеживались в многомерном пространстве для последующего анализа. Расчёты и графические построения выполнены в пакетах IBM® SPSS® Statistics (version 27) и KyPlot (v. 6.02).

3 Результаты

На первом этапе анализа принималось решение о числе компонент, необходимых и достаточных для выделения в данных наиболее общих закономерностей. Для этого они подвергались обработке, как указывалось выше, а далее проводился анализ с выделением всех возможных 71 ГК. Поскольку количество ГК почти совпало с количеством пациентов (86), получаемое решение могло оказаться ненадёжным и требовало дополнительной проверки. Поясним, что консенсусное мнение о том, что для получения устойчивого решения число наблюдений в выборке должно в 5–10 раз превосходить число выделяемых компонент, уже давно критикуется. Например, в известной работе Маккалума с соавт. было показано, что важнее учитывать общности переменных, величину факторных нагрузок и общий размер выборки [19]. Современным и рекомендуемым подходом к оценке надёжности решения в анализе главных компонент (РСА) является использование ресэмплинг-техники бутстрэпа [18], поэтому мы также её использовали. При этом, учитывая ранговый характер нашего варианта РСА, выбирали непараметрический вариант бутстрэпа, а поскольку порядок выхода ГК в разных бутстрэп-репликах мог меняться, для совмещения ГК применяли прокрустовую технику.

Как видно по немономонному характеру ломаной осыпи Кэттелла, подход с ресэмплингом оказался оправданным: в бутстрэп-репликах некоторые ГК чаще оказывались важнее предшествовавших им ГК. Судя по графику осыпи следовало выделять 5 или 10 ГК. Согласно критерию Кайзера (собственные числа более 1) имело смысл выделять до 10 ГК, которые несли больше информации, чем 1 признак. Видно, что 95% ДИ для собственного числа ГК 10 превосходили 1, тогда как для ГК 11 не отличались от 1. Таким образом, окончательно нами было выбрано решение с 10 ГК.

На втором этапе анализ был проведён повторно, но с выделением только 10 ГК. При этом часть дисперсии с последующих ГК перераспределилась на первые 10. В результате было получено решение, объясняющее в сумме 76,3% дисперсии, однако содержащее плохо интерпретируемые процессы, что не является удивительным, поскольку эти процессы скрыты за наложениями нескольких более сильных факторов. Поэтому в таблице 1 приведена информация только по первым 3 ГК, которые объясняли в сумме 38,3% общей дисперсии.

Также в таблице 1 приведены значения общностей, показывающие насколько полно изменчивость показателей нашла отражение в рассматриваемых ГК. Видно, что наиболее близкими к 1 (объяснены на 100%) были 17 показателей, преимущественно показатели клеточного звена иммунитета.

Главная компонента 1 (ГК 1) объясняла 15,2% общей изменчивости (дисперсии) показателей – примерно, как 11 признаков из 71. Интерпретировать ГК1 помогает факт явной связи стоящего за ней процесса с индексом массы тела: корреляция этого показателя с ГК1 составила 0,616. Между иммунным ответом и метаболизмом существует множество уровней эволюционно консервативных взаимодействий. Поддержание этого хрупкого баланса крайне важно и играет существенную роль в профилактике многих патологических состояний [14]. На фоне количественного роста лейкоцитов, тромбоцитов, Т- и В-лимфоцитов, Т-хелперов, лизосомальной активности, маркеров активации (CD25, HLA-DR) и критическом накоплении иммуносупрессорных, старых и стареющих нейтрофилов отмечено снижение уровня зрелых нейтрофилов, снижение интенсивности НСТа-теста спонтанного, снижение относительного содержания НК-клеток и средней концентрации гемоглобина в эритроците. Вероятно, высокая нагрузка ИМТ (0,616) выступает пусковым фактором. При этом жировая ткань как эндокринный орган инициирует состояние хронического воспаления низкой интенсивности [8]. Этот процесс сопровождается стимуляцией костного мозга и ростом абсолютного числа лейкоцитов, лимфоцитов и тромбоцитов. Нами отмечена положительная корреляция между ИМТ и уровнем В-лимфоцитов. Согласно литературным данным, В-лимфоциты играют важную роль в развитии инсулинорезистентности и ожирения, поэтому В-лимфоциты в настоящее время рассматриваются в качестве предикторов инсулинорезистентности [29].

Важный аспект ГК1 составляет фенотипическая инверсия нейтрофильного пула. Отрицательная корреляция со зрелыми нейтрофилами при мощнейшей положительной нагрузке иммуносупрессорных (0,818) и старых (0,818) форм, вероятно, указывает на то, что клетки под влиянием метаболического стресса крайне быстро проходят цикл развития. Накопление стареющих нейтрофилов с фенотипом $CD16^{high}CD11L^{bright}CD62L^{low}CXCR4^{high}$ свидетельствует о нарушении их нормального жизненного цикла и нормального миграционного поведения.

Также необходимо отметить наличие активационного статуса и лимфоцитарного дисбаланса. Вошедшие в ГК1 субпопуляции клеток с маркерами ранней (CD25) и поздней (HLA-DR) активации подтверждают, что система находится в состоянии постоянной антигенной стимуляции. Высокий уровень В-лимфоцитов (0,473) и Т-хелперов (0,884) на фоне снижения NK-клеток и показателей НСТ-теста спонтанного говорит о переключении с механизмов быстрого врожденного ответа на энергозатратные механизмы адаптивного иммунитета. Рост лизосомальной активности (0,795) при низких значениях НСТ-теста можно интерпретировать как изменение защитной функциональной стратегии: клетка утрачивает способность к эффективному кислородному взрыву, переключаясь на накопление ферментов в гранулах.

Таким образом, первая главная компонента, вероятнее всего, описывает механизм метаболически-ассоциированного иммунного воспаления, характеризующегося замещением зрелого пула нейтрофилов стареющими и иммуносупрессорными формами на фоне системной активации лимфоцитарного звена.

Главная компонента 2 (ГК 1) объясняла 13,5% общей дисперсии показателей – примерно, как 10 признаков из 71. ГК2 характеризуется следующими ключевыми нагрузками. Доминирующие положительные связи (~0,89) между стареющими нейтрофилами, ранними активационными маркерами на лимфоцитах и гематокрит. Доминирующие отрицательные связи (~0,89) между уровнем сывороточного IgA, Т-лимфоцитами и клетками с маркерами поздней активации. Отрицательные корреляции второго плана (~-0,35) включают следующие показатели: иммуносупрессорные нейтрофилы, Т-хелперы, лизосомальная активность и общее число нейтрофилов.

Критически высокая отрицательная корреляция с IgA (-0,889) является фундаментом этой компоненты. Снижение уровня IgA (маркера гуморальной защиты слизистых) создает условия для повышенной антигенной нагрузки. В ответ на это система мобилизует не общее количество клеток (нейтрофилы в гематологии коррелируют отрицательно), а их наиболее агрессивные, «стареющие» формы. Известно, что «стареющие» нейтрофилы — это «гиперактивные» клетки с провоспалительным потенциалом, характеризуются высокой способностью к миграции, причем как из кровотока, так и из тканей обратно в кровоток [22]. В условиях воспалительной реакции «стареющие» нейтрофилы полностью меняют свое миграционное поведение, что позволяет им первыми достигать очага воспаления. В работе Uhl B. et al.

продemonстрировано, что стареющие нейтрофилы по сравнению с "молодыми» обладают высоким фагоцитарным потенциалом [24], а также более высоким потенциалом к высвобождению нейтрофильных внеклеточных ловушек в очагах воспаления [28]. В работах Swain S. et al. показано, что при дефиците IgA отсутствует барьерная защита, что приводит к хронической стимуляции миелоидного звена. Авторы описывают, что недостаток антител восполняется активацией врожденного иммунитета, что часто переходит в аутовоспаление [23]. Однако в норме IgA может способствовать апоптозу старых нейтрофилов, тем самым, ограничивая воспаление [26]. Эти данные подтверждаются нашим исследованием: при низком уровне IgA «стареющие» нейтрофилы не погибают вовремя, а накапливаются (положительная корреляция), усиливая риск повреждения тканей. Поэтому увеличение субпопуляции «стареющих» нейтрофилов в кровотоке можно расценивать как компенсаторный механизм в ответ на ослабление защиты слизистых оболочек система мобилизует пул легко мигрирующих высокоактивных иммунокомпетентных клеток.

В ГК2 мы наблюдаем антагонизм между «стареющими» нейтрофилами и иммуносупрессорными нейтрофилами. «Стареющие» нейтрофилы обладают повышенной способностью к миграции в ткани и продукции провоспалительных цитокинов. Отрицательная корреляция с иммуносупрессорным фенотипом указывает на дефицит механизмов сдерживания воспаления. Полученные данные ГК2 позволяют выявить пациентов, требующих особого внимания: дефицит IgA и супрессорных клеток в сочетании с избытком стареющих нейтрофилов создает риск неконтролируемого воспаления при любой минимальной инфекции.

Необычный характер носит активация лимфоцитов: высокая нагрузка клеток с фенотипом CD3-CD25+ (ранняя активация, вероятно, на NK-клетках или В-лимфоцитах) при дефиците Т-лимфоцитов в поздней активации CD3+HLA-DR+. Установлено, что ILC2 (врожденные лимфоидные клетки, которые имеют фенотип CD45+CD3-) при активации в слизистых оболочках (особенно при аллергическом воспалении или нарушении барьера) начинают экспрессировать CD25, лигандом для которого выступает IL-2, вырабатываемый Т-хелперами, и усиливать эффекторный ответ [15]. В рамках проведенного нами анализа эти данные находят подтверждение: при дефиците IgA слизистые становятся уязвимыми, активируются клетки врожденного иммунитета (CD3-), которые экспрессируют CD25 для усиления реакции.

ГК2 характеризует модель эффекторного напряжения на фоне дефицита барьерной защиты и супрессии. Данный паттерн отражает компенсаторную мобилизацию стареющих нейтрофилов в условиях дефицита гуморального барьера, что свидетельствует о высоком риске развития гиперэргических реакций и потере иммунологического контроля над барьерными тканями.

Главная компонента 3 (ГК 3) объясняла 9,6% общей дисперсии показателей – примерно 7 признаков из 71. ГК3 характеризуется гармоничным сочетанием клеточных факторов. Положительный полюс, включающий

клеточное звено, составили зрелые нейтрофилы, сегментоядерные формы, цитотоксические Т-лимфоциты, NK и TNK-клетки (0,563), нейтрофильные внеклеточные ловушки. Положительный полюс, отражающий процессы активации и гуморальный ответ, составили маркеры ранней и поздней активации, уровень IgM и количество эритроцитов. Отрицательный полюс, демонстрирующий супрессию, включает: иммуносупрессорные (-0,371) и старые (-0,317) нейтрофилы, низкий иммунорегуляторный индекс (ИРИ) и сниженная спонтанная метаболическая активность (НСТ-тест, лизосомальная активность).

ГКЗ обнаруживает прямую связь со зрелыми нейтрофилами при отрицательной корреляции со старыми и супрессорными формами. Вероятнее всего это означает, что клетки эффективно созревают в костном мозгу и выходят в кровоток, обладая полным набором адгезивных молекул (CD62L^{high}) для миграции в очаг, что обеспечивает сохранность качественного состава нейтрофильного пула.

Высокая нагрузка TNK-клеток (0,563) и цитотоксических лимфоцитов указывает на мощный противовирусный и противоопухолевый потенциал. Сочетание NK-клеток со зрелыми нейтрофилами формирует полноценную защиту: врожденные лимфоидные клетки обеспечивают распознавание измененных «своих» клеток, а зрелые нейтрофилы — быструю элиминацию патогенов.

Интересная деталь выявлена в ГКЗ: положительная корреляция с нейтрофильными ловушками при отрицательной корреляции с активностью фагоцитоза и показателями НСТ-теста. Вероятно, это может свидетельствовать о переходе системы на более быстрый способ киллинга — внеклеточный нетоз. Ранее в исследовании, проведенном Chen J. с соавт., было показано, что фагоцитарная способность, измеряемая по способности поглощать меченые FITC *Escherichia coli*, выше у нейтрофилов с высоким уровнем CXCR4^{high} по сравнению с нейтрофилами с низким уровнем CXCR4^{low}, что согласуется с результатами проведенного нами исследования [9].

Наличие IgM (0,398) подчеркивает фазу первичного или текущего качественного контроля инфекций. IgM — это мощный активатор системы комплемента, который идеально дополняет работу зрелых нейтрофилов и NK-клеток.

Полезной особенностью метода САТРСА является возможность визуализации поведения интересующих показателей в рассматриваемой системе признаков. Технически такая возможность объясняется трёхэтапным алгоритмом работы метода, состоящим из предобработки данных (в нашем случае это ранжирование и сглаживание сплайном), преобразования Джифи и последующего обычного РСА. В ходе преобразования Джифи исходные шкалы показателей деформируются — оцифровываются (квантифицируются) так, чтобы обеспечить максимальную взаимную линейность признаков в системе [17]. Следовательно, можно сопоставить исходную шкалу признака и

шкалу оцифровки и посмотреть, как он был преобразован, чтобы линейно коррелировать с другими показателями.

Поскольку возраст является важным фактором системной перестройки гомеостаза, но не получил объяснения в рамках трёхфакторной модели, мы построили для него график оцифровки (рис. 2.)

Видно, что он представлен несколькими ступенями, на которых лица разного возраста не различались в системе изученных признаков. Сильное их изменение отмечалось до 21 года, после которого до 30 лет наблюдалось плато, которое можно назвать гомеостатическим: система иммуногематологических показателей была здесь наиболее стабильна. Далее следовал переход системы на новый стабильный уровень – с 32 до 44 лет. А после 44 лет начинался новый рост изменчивости системы. Такое разделение выборки на 2 крупных возрастных кластера (21–30 и 32–44 лет) может быть интерпретировано как биологический переход от стадии максимальной иммунологической пластичности к стадии формирования метаболически-ассоциированного иммунного профиля. Группа 21–30 лет характеризуется доминированием механизмов цитотоксического надзора и эффективного созревания клеток. В то время как группа 32–44 лет демонстрирует сдвиг в сторону накопления эффекторных форм нейтрофилов с признаками фенотипического старения и изменением барьерной резистентности (IgA). Поэтому полученные данные позволяют рассматривать возраст после 32 лет как критическую точку, за пределами которой кумулятивное влияние метаболических факторов (ИМТ) начинает превалировать над физиологическими механизмами поддержания гомеостаза.

4 Обсуждение

Анализ структуры ГК1 позволил выявить фундаментальный паттерн, характеризующий влияние метаболического статуса на системный иммунитет. Центральным звеном этого паттерна выступает прямая связь между ростом ИМТ (0,616) и количественной экспансией практически всех звеньев гемопоэза, включая лейкоциты, тромбоциты и основные популяции лимфоцитов. Полученные нами данные согласуются с результатами широкомасштабных исследований 2025–2026 гг., подтверждающих, что избыточная масса тела у женщин является независимым предиктором системного лейкоцитоза и изменений в субпопуляционном составе Т-хелперов [10, 16].

Однако ключевая научная новизна наших наблюдений заключается в выявлении феномена «функциональной недостаточности при количественном избытке». Мы зафиксировали, что на фоне численного роста клеток происходит статистически значимое снижение их бактерицидного потенциала (отрицательная корреляция с НСТ-тестом). Этот парадокс объясняется ускоренной фенотипической инверсией нейтрофильного пула. В рамках ГК1 наблюдается замещение зрелых форм нейтрофилов стареющими и супрессорными субпопуляциями. Данное наблюдение находит подтверждение в современных работах по изучению пластичности нейтрофилов, где доказано,

что метаболический стресс и «метафламация» форсируют жизненный цикл гранулоцитов, заставляя их преждевременно приобретать фенотип старения. Несмотря на то, что нейтрофилы играют важную роль в борьбе с инфекциями, чрезмерная активность этих клеток или неспособность избавиться от них после перенесенной инфекции приводят к значительному повреждению тканей при ряде заболеваний. Поэтому на протяжении многих лет предпринимались попытки регулировать чрезмерную активность нейтрофилов с помощью фармакологических средств [9]. Наши данные о доминировании стареющих нейтрофилов в структуре ГК1 при повышенном ИМТ согласуются с концепцией Baragetti и Norata (2023) [6], согласно которой метаболический стресс форсирует фенотипическую пластичность нейтрофилов, ускоряя их переход в «стареющее» состояние и способствуя хронизации системного воспаления.

Особого внимания заслуживает выявленный нами активационный статус лимфоцитарного звена. Положительные нагрузки маркеров ранней (CD25) и поздней (HLA-DR) активации в структуре ГК1 свидетельствуют о том, что иммунная система женщин с более высоким ИМТ находится в состоянии постоянной антигенной стимуляции. Сочетание этого процесса с накоплением иммуносупрессорных нейтрофилов (0,818) указывает на формирование компенсаторного механизма, направленного на сдерживание потенциального аутоиммунного повреждения тканей, вызванного хроническим воспалением [11].

Таким образом, ГК1 описывает модель метаболически-ассоциированного иммунного воспаления. Рост лизосомальной активности (0,795) при одновременном падении кислородзависимой микробицидности и снижении средней концентрации гемоглобина в эритроците подтверждает, что в условиях повышенного ИМТ происходит системная перестройка гомеостаза. Это делает обоснованным использование факторных нагрузок ГК1 в качестве биомаркеров «иммунологической хрупкости» и скрытого клеточного истощения у женщин репродуктивного возраста.

Структура ГК2 демонстрирует уникальный механизм адаптации: дефицит гуморальной защиты (IgA, -0,889) сопряжен с мощной мобилизацией стареющих нейтрофилов (CXCR4^{high}, 0,891). Согласно гипотезе А. Hidalgo и соавт. [13], накопление таких клеток может быть следствием отсутствия IgA-опосредованного контроля за их элиминацией. На фоне снижения общего Т-клеточного пула и экспрессии маркеров поздней активации (HLA-DR) на Т-лимфоцитах, доминирование фенотипа CD25⁺ на не-Т-клетках свидетельствует о переключении системы на менее специфические, но более агрессивные механизмы врожденного ответа, что типично для состояний "иммунологического напряжения" при барьерной недостаточности.

ГК3 характеризует модель оптимального иммунологического надзора. Она базируется на функциональном содружестве зрелых гранулоцитов и цитотоксических лимфоцитов (NK, TNK, CD8⁺) при минимальном участии стареющих и супрессорных клеточных форм. Данный вектор адаптации

отражает состояние высокого иммунологического качества, обеспечивающее эффективную противовирусную защиту и поддержание клеточного гомеостаза.

Иммунный статус условно-здоровой женщины репродуктивного возраста не является статичным. Мы предлагаем рассматривать его как динамическое равновесие между тремя функциональными векторами, что продемонстрировано в таблице 2.

ГК1 иллюстрирует вектор «Метаболической нагрузки». Это состояние количественного перенапряжения. Рост ИМТ заставляет систему производить больше клеток (лейкоцитоз), но эти клетки «стареют», не успев реализовать свой потенциал. ГК1 конкурирует с ГК3. При доминировании метаболического фактора (ГК1) ресурсы организма тратятся на поддержание «вялотекущего» воспаления, что истощает пул зрелых и эффективных клеток, характерных для ГК3.

ГК2 рассматривается нами как вектор «Барьерного дефицита». Состояние, когда снижается уровень IgA, организм мобилизует агрессивные стареющие нейтрофилы и активирует врожденные лимфоидные клетки (CD3-CD25+). ГК2 дополняет ГК1 в условиях нездоровья. Если у женщины с высоким ИМТ (ГК1) падает уровень IgA, её иммунная система переходит в крайне опасное состояние гиперреактивности, где риск аутоповреждения тканей максимален.

ГК3: Вектор «Иммунологического качества». Оптимальное состояние надзора. Здесь энергия организма направлена на созревание полноценных нейтрофилов (CD62L^{high}) и поддержание цитотоксического арсенала (NK, TNK, CD8+). Это физиологический эталон. ГК3 «противостоит» деградации, описанной в ГК1 и ГК2. Высокие значения этой компоненты указывают на высокую биологическую надежность и репродуктивный потенциал.

Проведенное исследование доказывает, что иммунная система женщин репродуктивного возраста функционирует как многомерная сеть, где векторы метаболического напряжения (ГК1), барьерной защиты (ГК2) и цитотоксического надзора (ГК3) находятся в состоянии динамического взаимодействия.

Мы установили, что ИМТ является критическим модулятором, смещающим равновесие от эффективного надзора (ГК3) к модели "функциональной хрупкости" (ГК1). В свою очередь, дефицит гуморального звена (IgA) провоцирует переход к эффекторной агрессии (ГК2). Интегративная оценка этих трех компонент позволяет проводить прецизионный мониторинг здоровья и выявлять скрытые признаки иммунологического старения задолго до появления клинических симптомов.

Анализ графиков оцифровки по 10 главным компонентам позволил выявить четкую кластеризацию обследуемых женщин на две качественно различающиеся возрастные группы: 21–30 лет и 32–44 лет, что отражает качественную трансформацию иммунного профиля в полученных группах. Тот факт, что разделение произошло не по линейному вектору, а через

выделение дискретных групп в многомерном пространстве признаков, свидетельствует о глубокой перестройке иммунного гомеостаза на четвертом десятилетии жизни.

Группа 21–30 лет характеризуется состоянием «иммунологической пластичности». В этом возрасте система демонстрирует преобладание механизмов, описанных нами в ГК3: эффективное созревание нейтрофилов и высокая активность цитотоксического надзора. Это подтверждается данными Márquez E.J. [20], установившими, что до 30 лет женский организм обладает максимальным резервом наивных Т-клеток и оптимальным балансом про- и противовоспалительных адипоцитокинов. Переход во вторую возрастную группу (32–44 лет) сопровождается накоплением признаков «метаболического износа» иммунной системы. На графиках оцифровки этот сдвиг коррелирует с увеличением факторных нагрузок ГК1 (ИМТ-зависимое старение нейтрофилов) и ГК2 (барьерный дефицит IgA). С биологической точки зрения это объясняется феноменом инфламмейджинга — системного воспаления низкой интенсивности, которое начинает проявляться уже в более позднем репродуктивном возрасте. Наши данные о росте «стареющих» форм в группе старше 33 лет находят подтверждение в работах Adrover и соавт. [4, 14]. Авторы указывают, что после 30 лет происходит нарушение циркадного ритма нейтрофилов: клетки дольше задерживаются в циркуляции, приобретая провоспалительный и протромботический фенотипы, что мы и наблюдали в структуре ГК1 и ГК2.

Также период 32–44 лет является временем начальных изменений овариального резерва. Снижение эстрогенового влияния ведет к ослаблению гуморального барьера слизистых. Это объясняет выявленную нами в ГК2 отрицательную корреляцию с IgA, которая в данной возрастной группе становится критическим фактором риска барьерной недостаточности [26].

Если в молодом возрасте (21–30 лет) высокий ИМТ может компенсироваться высокой метаболической гибкостью, то в группе 32–44 лет он становится «драйвером» ГК1, запуская каскад супрессорных реакций, обусловленных нейтрофилами CD16^{high}CD11b^{low}. Современные исследования 2025 года подчеркивают, что именно четвертое десятилетие жизни является «точкой перелома», когда метаболические нарушения начинают необратимо менять фенотипический ландшафт лейкоцитов [7].

Таким образом, результаты оцифровки подтверждают, что возраст 32 года является биологическим рубежом, за которым структура иммунных взаимосвязей претерпевает качественную инверсию. Вместо гармоничного надзора (ГК3) в системе начинают доминировать паттерны метаболического старения (ГК1) и эффекторного напряжения (ГК2). Это обосновывает необходимость дифференцированного подхода к оценке лабораторных норм иммунного статуса у женщин в разные периоды репродуктивного возраста.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Нагрузки иммуногематологических показателей на первые три нелинейные главные компоненты.

Table 1. Loadings of immunohematological parameters on the first three nonlinear principal components.

Показатель Indicator	Главная компонента The main component			Общност ь Commona lity
	1	2	3	
Основной блок переменных The main block of variables				
Гранулоциты, отн. % Granulocytes, rel. %	-0,211	-0,292	0,235	0,185
Гранулоциты, абс., 10 ⁹ /л Granulocytes, abs., 10 ⁹ /l	0,453	-0,295	0,596	0,648
Adult NE, %	-0,685	0,251	0,044	0,534
Adult NE, абс., 10 ⁹ /л Adult NE abs., 10 ⁹ /l	0,167	-0,191	0,684	0,533
Act. NE, %	0,130	0,108	0,017	0,029
Act.NE, абс., 10 ⁹ /л Act.NE, abs., 10 ⁹ /l	0,357	-0,067	0,256	0,197
Immunos. NE, %	0,782	-0,356	-0,371	0,876
Immunos. NE, абс., 10 ⁹ /л Immunos. NE, abs., 10 ⁹ /l	0,818	-0,374	-0,293	0,895
Old NE, %	0,565	-0,279	-0,282	0,476
Old NE, абс., 10 ⁹ /л Old NE, abs., 10 ⁹ /l	0,818	-0,347	-0,317	0,891
Older NE, %	0,306	0,891	-0,056	0,891
Older NE, абс, 10 ⁹ /л Older NE, abs., 10 ⁹ /l	0,307	0,891	-0,055	0,890
Angiogen. NE, %	-0,020	-0,192	-0,220	0,085
Angiogen. NE, абс., 10 ⁹ /л Angiogen. NE, abs., 10 ⁹ /l	-0,049	-0,277	-0,131	0,096
НВЛ, % NETs, %	-0,082	-0,109	0,354	0,144
Базофилы, % Basophils, %	-0,117	-0,030	-0,110	0,027
Эозинофилы, % Eosinophils, %	-0,022	-0,083	-0,246	0,068
Юные нф, % Young NE, %	0,026	-0,059	0,236	0,060
Палочкоядерные нф, % Rod-shaped neutrophils, %	-0,050	-0,006	-0,023	0,003

Сегментоядерные нф, % Segmented neutrophils, %	-0,090	-0,345	0,449	0,329
Моноциты, лейкоформула, % Monocytes, WBL differ., %	-0,302	0,203	-0,269	0,205
Лимфоциты, лейкоформула, % Lymphocytes, WBL differ., %	0,299	0,288	-0,373	0,312
Общее число лейкоцитов Total number of white blood cells	0,601	-0,249	0,596	0,779
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	0,300	0,288	-0,371	0,310
Лимфоциты, абс., 10 ⁹ /л Lymphocytes, abs., 10 ⁹ /l	0,560	0,160	-0,022	0,340
Нейтрофилы, общ % Neutrophils, %	-0,127	-0,346	0,452	0,340
Нейтрофилы, асб., 10 ⁹ /л Neutrophils, asb., 10 ⁹ /l	0,432	-0,331	0,707	0,796
Моноциты, % Monocytes, %	-0,283	0,195	-0,238	0,175
Моноциты, абс., 10 ⁹ /л Monocytes, abs., 10 ⁹ /l	-0,012	0,139	0,150	0,042
Фагоцитарная активность, % Phagocytic activity, %	-0,187	-0,088	-0,382	0,188
Интенсивность фагоцитоза, у. е. Phagocytosis intensity, c.u.	-0,159	-0,214	-0,306	0,165
Фагоцитарное число, у.е. Phagocytic number, c.u	-0,111	-0,227	-0,287	0,146
НСТ тест спонтанный, активность, % NBT test spontaneous, activity, %	-0,371	-0,191	-0,332	0,285
НСТ тест спонтанный, интенсивность, у.е. NBT test spontaneous, intensity, and c.u.	-0,506	-0,149	-0,132	0,295
НСТ тест индуцированный, активность, % NBT test induced, activity, %	-0,084	-0,104	-0,354	0,143
НСТ тест индуцированный, интенсивность, у.е.	-0,137	-0,136	-0,291	0,122

NBT test induced, intensity, с.и.				
Лизомальная активность, у.е. Lysosomal activity, с.и.	0,795	-0,350	-0,343	0,873
Т-лимфоциты (CD3+CD19-CD45+), % T-lymphocytes (CD3+CD19-CD45+), %	-0,309	-0,891	0,055	0,893
Т-лимфоциты (CD3+CD19-CD45+), абс., 10 ⁹ /л T-lymphocytes (CD3+CD19-CD45+), abs., 10 ⁹ /l	0,675	-0,130	0,279	0,551
Т-хелперы (CD3+CD4+CD8-CD45+), % T-helpers (CD3+CD4+CD8-CD45+), %	0,796	-0,378	-0,362	0,908
Т-хелперы (CD3+CD4+CD8-CD45+), абс., 10 ⁹ /л T-helpers (CD3+CD4+CD8-CD45+), abs., 10 ⁹ /l	0,884	-0,319	-0,224	0,934
Т-цитотокс. (CD3+CD8+CD4-CD45+), % T-cytotoxic (CD3+CD8+CD4-CD45+), %	-0,147	0,053	0,182	0,057
Т-цитотокс., (CD3+CD8+CD4-CD45+), абс., 10 ⁹ /л T-cytotox., (CD3+CD8+CD4-CD45+), abs., 10 ⁹ /l	0,325	0,075	0,443	0,308
CD45+CD3+CD4+CD8+, %	-0,806	0,336	0,345	0,882
CD45+CD3+CD4+CD8+, абс., 10 ⁹ /л CD45+CD3+CD4+CD8+, abs., 10 ⁹ /l	-0,030	0,086	0,481	0,240
Иммунорегуляторный индекс (Т-хелперы/Т-цитотокс.) Immunoregulatory index (T-helpers/T-cytotox.)	0,452	-0,305	-0,367	0,431
TNK, (CD16+CD56+CD3+CD45+), %	-0,190	-0,023	0,440	0,230

TNK, (CD16+CD56+CD3+CD45+) , абс., 10 ⁹ /л TNK, (CD16+CD56+CD3+CD45+) , abs., 10 ⁹ /l	-0,008	0,002	0,563	0,318
NK, (CD16+CD56+CD3- CD45+), %	-0,337	0,230	0,215	0,212
NK, (CD16+CD56+CD3- CD45+), абс., 10 ⁹ /л NK, (CD16+CD56+CD3- CD45+), abs., 10 ⁹ /l	0,131	0,197	0,335	0,168
В-лимфоциты, (CD19+CD3- CD45+), %	-0,016	0,153	0,043	0,025
В-лимфоциты, (CD19+CD3- CD45+), абс., 10 ⁹ /л B-lymphocytes, (CD19+CD3- CD45+), abs., 10 ⁹ /l	0,473	0,119	0,326	0,345
CD3+CD25+CD45+, %	-0,036	0,068	0,171	0,035
CD3+CD25+CD45+, абс., 10 ⁹ /л CD3+CD25+CD45+, abs., 10 ⁹ /l	0,382	0,064	0,406	0,315
CD3-CD25+CD45+, %	0,312	0,890	-0,051	0,892
CD3-CD25+CD45+, абс., 10 ⁹ /л CD3-CD25+CD45+, abs., 10 ⁹ /l	0,315	0,890	-0,049	0,893
CD3+HLA-DR+CD45+, %	-0,320	-0,889	0,053	0,895
CD3+HLA-DR+CD45+, абс., 10 ⁹ /л CD3+HLA-DR+CD45+, abs., 10 ⁹ /l	-0,191	-0,594	-0,042	0,391
CD3-HLA-DR+CD45+, %	0,026	0,206	0,154	0,067
CD3-HLA-DR+CD45+, абс., 10 ⁹ /л CD3-HLA-DR+CD45+, abs., 10 ⁹ /l	0,502	0,165	0,358	0,407
IgA, г/л IgA, g/l	-0,314	-0,889	0,056	0,892
IgM, г/л IgM, g/l	0,124	-0,060	0,398	0,177
IgG, г/л IgG, g/l	0,046	-0,107	-0,235	0,069

ЦИК, усл.ед. CIC, conl.ed.	0,208	-0,270	0,162	0,142
RBC (количество эритроцитов), $10^{12}/л$ RBC (red blood cell count), $10^{12}/L$	0,256	0,157	0,429	0,274
RDW (ширина распределения эритроцитов по объему), % RDW (red blood cell volume distribution width), %	0,249	0,104	0,146	0,094
HCT (гематокрит), % HCT (hematocrit), %	0,317	0,893	-0,046	0,901
PLT (тромбоциты), $10^9/л$ PLT (platelets), $10^9/L$	0,532	-0,284	0,181	0,397
HGB (гемоглобин), г/л HGB (hemoglobin), g/L	0,120	0,206	0,240	0,115
MCH (среднее содержание гемоглобина в эритроците), пг MCH (mean hemoglobin content in an erythrocyte), pg	0,001	0,075	0,104	0,016
MCHC (средняя концентрация гемоглобина в эритроците), г/л MCHC (mean concentration of hemoglobin in erythrocytes), g/l	-0,542	-0,226	0,046	0,347
Собственное число, ед. Proper number, unit	10,8	9,6	6,8	—
Доля объяснённой дисперсии, % The proportion of the explained variance, %	15,2	13,5	9,6	—
Дополнительные переменные Additional variables				
Возраст Age	-0,053	-0,020	0,213	—
Индекс массы тела Body mass index	0,616	-0,248	0,061	—
Фаза менструального цикла The phase of the menstrual cycle	0,055	0,043	-0,123	—

Примечания: Жирным шрифтом выделены нагрузки более |0,4| и общности более 0,7.

Notes: Loads greater than |0.4| and commonalities greater than 0.7 are highlighted in bold.

Таблица 2. Интегративная модель иммунного гомеостаза

Table 2. Integrative model of immune homeostasis

Характеристика Characteristic	ГК1 Метаболический MC1 Metabolic	ГК2 Барьерный MC2 Barrier	ГК3 Надзорный MC3 Supervisory
Главный триггер The main trigger	Рост индекса массы тела Body mass index growth	Дефицит IgA (Слизистые) IgA Deficiency (Mucous Membranes)	Биологическая зрелость Biological maturity
Состояние нейтрофилов The state of neutrophils	Иммуносупрессорные, Старые Immunosuppressants, old	Стареющие (Агрессивные) Aging (Aggressive)	Зрелые Mature
Тип защиты Type of protection	Количественный рост Quantitative growth	Воспалительное напряжение Inflammatory tension	Цитотоксический надзор Cytotoxic surveillance
Клинический риск Clinical risk	Хронизация инфекций Chronization of infections	Аутовоспаление, аллергия Auto-inflammation, allergies	Минимальный Minimal

РИСУНКИ

Рисунок 1. Иерархия нелинейных главных компонент на графике «каменистой осыпи» Кэттелла. Усы – границы 95% ДИ для собственных чисел, вычисленные процедурой бутстрэпа.

Figure 1. Hierarchy of nonlinear principal components on a Cattell's scree plot. Error bars represent the 95% confidence intervals (CI) for eigenvalues calculated using the bootstrap procedure.

The Y axis - proper number, units.

The X axis - ordinal number of the component.

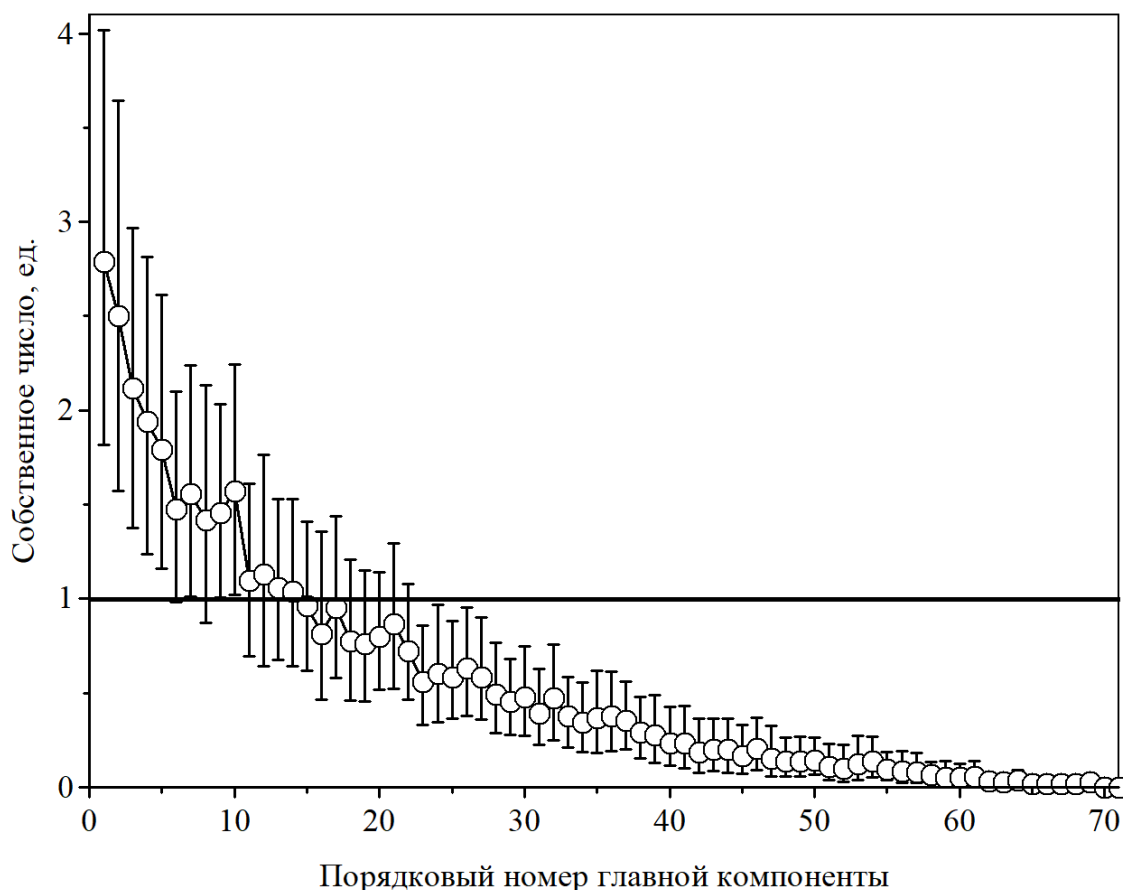
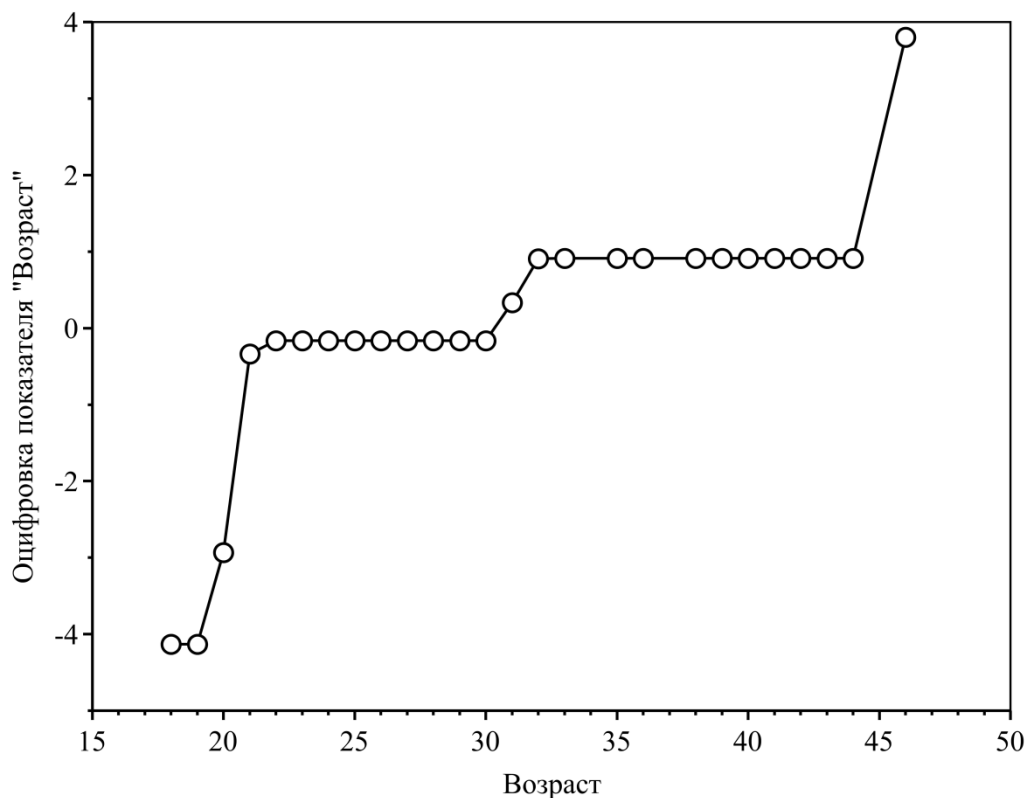


Рисунок 2. Оцифровка возраста в пространстве иммуногематологических показателей (пояснения – в тексте)

Figure 2. Optimal scaling of age within the immuno-hematological parameter space (details in the text).

The Y axis - digitization of the "Age" indicator.

The X axis – age.



ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Минасова Анна Александровна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник НИИ иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Адрес: 454092, Российская Федерация, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

Телефон: +7(909)068-45-28

e-mail: pandora_anna@mail.ru

Minasova Anna Aleksandovna – candidate of biological sciences, senior research associate at the research institute of immunology FSBEI HE SUSMU MOH Russia. Address: 454092, 64 Vorovskiy str., Chelyabinsk, Chelyabinsk Region, Russian Federation

Telephone: +7(909)068-45-28

e-mail: pandora_anna@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах

Нохрин Денис Юрьевич – доктор биологических наук, доцент кафедры Микробиологии, иммунологии и общей биологии ФГБОУ ВО «ЧелГУ».

Nokhrin Denis Yurievich – doctor of biological sciences, associate professor of the department of microbiology, immunology and general Biology FSBEI HE CSU*

Батурина Ирина Леонидовна – кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики НИИ иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Baturina Irina Leonidovna - Candidate of Medical Sciences, doctor of clinical laboratory diagnostics at the Research Institute of Immunology FSBEI HE SUSMU MOH Russia

Блок 3. Метаданные статьи

ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ
ПАТТЕРНЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО
ВОЗРАСТА: АНАЛИЗ ГЛАВНЫХ КОМПОНЕНТ (САТРСА)

PHENOTYPIC HETEROGENEITY AND FUNCTIONAL PATTERNS OF THE
IMMUNE SYSTEM IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE: COMPONENT
ANALYSIS OF THE PRINCIPAL COMPONENTS (SATPCA)

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ИММУННЫЙ ПРОФИЛЬ ЖЕНЩИН: САТРСА

WOMEN'S IMMUNE PROFILE: SATPCA

Ключевые слова: Иммунный статус, иммунофенотипирование, старение
нейтрофилов, гетерогенность, САТРСА, репродуктивный возраст,
пластичность.

Keywords: immune status, immunophenotyping, neutrophil aging, heterogeneity,
SATPCA, reproductive age, plasticity.

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 12,

Количество таблиц – 2,

Количество рисунков – 2.

13.04.2026

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

№	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	Официальное англоязычное название публикации	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи
1	Долгушин И. И., Андреева Ю. С., Савочкина А. Ю. Нейтрофильные внеклеточные ловушки и методы оценки функционального статуса нейтрофилов. - Москва: Издательство РАМН, 2009. – 207 с.	Neutrophil extracellular traps and methods for assessing the functional status of neutrophils. - Moscow: RAMN Publishing House, 2009. - 207 p.	
2	Патент РФ на изобретение № 271555 от 02.03.2020 г. «Способ обнаружения внеклеточной ДНК в цельной периферической крови») в окрашенных по Романовскому – Гимзе препаратах (Савочкина А.Ю. и др.)	Russian Federation Patent for Invention No. 271555 dated March 2, 2020 "Method for Detecting Extracellular DNA in Whole Peripheral Blood") in Romanovsky-Giemsa-stained preparations (Savochkina A.Yu. et al.)	https://patents.google.com/patent/RU2715557C1/ru
3	Фрейдлин И. С. Система мононуклеарных фагоцитов. – Москва: Медицина, 1984., 272 с.	System of mononuclear phagocytes. – Moscow: Medicine, 1984., 272 p.	
4	Adrover J.M., Del Fresno C., Crainiciuc G., Cuartero M.I., Casanova-Acebes M., Weiss L.A., Huerga-Encabo H., Silvestre-Roig C., Rossaint J., Cossío I., Lechuga-Vieco A.V., García-Prieto J., Gómez-Parrizas M., Quintana J.A., Ballesteros I.,	-	https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613(19)30002-0?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.e

	Martin-Salamanca S., Aroca-Crevillen A., Chong S.Z., Evrard M., Balabanian K., López J., Bidzhekov K., Bachelerie F., Abad-Santos F., Muñoz-Calleja C., Zarbock A., Soehnlein O., Weber C., Ng L.G., Lopez-Rodriguez C., Sancho D., Moro M.A., Ibáñez B., Hidalgo A. A Neutrophil Timer Coordinates Immune Defense and Vascular Protection. <i>Immunity</i> . 2019, 50(2), p. 390-402.		sevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1074761319300020%3Fshowall%3Dtrue
5	Arabi A., Abdelhamid A., Nasrallah D., Al-Haneedi Y., Assami D., Alsheikh R., Zughaier S.M. Monocyte-to-HDL ratio (MHR) as a novel biomarker: reference ranges and associations with inflammatory diseases and disease-specific mortality. <i>Lipids Health Dis.</i> , 2025, 24(1), p. 343.	-	https://link.springer.com/article/10.1186/s12944-025-02755-8
6	Baragetti A, Norata GD. The High Fat Diet Impacts the Plasticity between Fresh and Aged Neutrophils. <i>J Cell Immunol.</i> , 2023, 5(5), p. 168-173.	-	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7615605/
7	Banerjee S., Jaimes F.L., Mohamed M.A., Zettel A., Graupe N.G., Cooney L.G., Stanic A.K. High-dimensional immune profiling of follicular fluid and systemic circulation reveals distinct immune signatures in women with polycystic ovary syndrome. <i>Front Immunol.</i> , 2025, 16, p. 1628031.	-	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12375645/
8	Bharath L.P., Ip B.C., Nikolajczyk B.S. Adaptive Immunity and Metabolic Health: Harmony	-	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/j.2

	Becomes Dissonant in Obesity and Aging. Compr Physiol., 2017 12;7(4), p. 1307-1337.		040-4603.2017.tb00780.x
9	Chen J., Bai Y., Xue K., Li Z., Zhu Z., Li Q., Yu C., Li B., Shen S., Qiao P., Li C., Luo Y., Qiao H., Dang E., Yin W., Gudjonsson J.E., Wang G., Shao S. CREB1-driven CXCR4 ^{hi} neutrophils promote skin inflammation in mouse models and human patients. Nat Commun., 2023, 14(1), p. 5894.	-	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10516899/
10	Dashti M., Aslanian-Kalkhoran L., Doustfateme S., Ghasemzadeh A., Daraei M., Danaii S., Najdi N., Berjis K., Heris J.A., Chakari-Khiavi F., Karimi S., Rahimifar S., Davoodi S., Baharaghdam S., Keramati P., Zolghadri J., Amir A., Yousefi M. Multivariable AI-based analysis of immune-lifestyle patterns associated with recurrent pregnancy loss: an exploratory retrospective study. Sci Rep., 2026, 16(1), p. 8250.	-	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12963389/
11	Ganesh K., Joshi M.B. Neutrophil sub-types in maintaining immune homeostasis during steady state, infections and sterile inflammation. Inflamm Res., 2023, 72(6), p.1175-1192.	-	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10201050/
12	Gu Q., Wang Y., Zhu C., Zhou X., Ni L., Zhao H., Yang H., Shi Q. Immunoglobulin: unraveling its complex web in aging. Front Immunol., 2025, 16, p. 1690018.	-	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12528134/

13	Hidalgo A., Chilvers E.R., Summers C., Koenderman L. The Neutrophil Life Cycle. Trends Immunol., 2019, 40(7), p. 584-597.	-	https://www.cell.com/trends/immunology/abstract/S1471-4906(19)30102-4?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1471490619301024%3Fshowall%3Dtrue
14	Hotamisligil G.S. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. Nature. 2017, 8, 542(7640), p. 177-185.	-	https://www.nature.com/articles/nature21363
15	Kato A. Group 2 Innate Lymphoid Cells in Airway Diseases. Chest., 2019, 156(1), p. 141-149.	-	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7118243/
16	Li Z., Yao Z., Liu Q. The association between white blood cell counts and metabolic health obesity among US adults. Front Nutr., 2025, 12, p. 1458764.	-	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11784339/
17	Linting M., Meulman J. J., Groenen P. J. F., van der Kooij A. J. Nonlinear principal components analysis: Introduction and application,	-	https://psycnet.apa.org/record/2007-12911-006

	Psychological Methods, 2007, Vol. 12, № 3, P. 336–358.		
18	Linting M., Meulman J. J., Groenen P. J. F., van der Kooij A. J.. Stability of nonlinear principal components analysis: An empirical study using the balanced bootstrap, Psychological Methods, 2007, Vol. 12, № 3, P. 359–379. DOI:10.1037/1082-989X.12.3.359.	-	https://psycnet.apa.org/record/2007-12911-007
19	MacCallum R.C., Widaman K. F., Zhang S., Hong S. Sample size in factor analysis, Psychological Methods, 1999, Vol. 4, № 1. P. 84–99.	-	https://www.tandfonline.com/doi/10.1207/S15327906MBR3604_06?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
20	Márquez E.J., Chung C.H., Marches R., Rossi R.J., Nehar-Belaid D., Eroglu A., Mellert D.J., Kuchel G.A., Banchereau J., Ucar D. Sexual-dimorphism in human immune system aging. Nat Commun., 2020, 11 (1), p. 751.	-	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7005316/
21	Meulman J. J., van der Kooij A. J., Heiser W. J. Handbook of Quantitative Methods in the Social Sciences. Chapter 3. Principal components analysis with nonlinear optimal scaling, 2004, p.49-70	-	https://books.google.ru/books?id=X3VeBAAQBAJ&hl=ru

22	Peng Z., Liu C., Victor A.R., Cao D.Y., Veiras L.C., Bernstein E.A., Khan Z., Giani J.F., Cui X., Bernstein K.E., Okwan-Duodu D. Tumors exploit CXCR4 ^{hi} CD62L ^{lo} aged neutrophils to facilitate metastatic spread. <i>Oncoimmunology</i> , 2021, 20; 10(1), p. 1870811.	-	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7833766/
23	Swain S., Selmi C., Gershwin M.E., Teuber S.S. The clinical implications of selective IgA deficiency. <i>J Transl Autoimmun.</i> , 2019, 2, p. 100025.	-	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7388344/
24	Uhl B., Vadlaur Y., Zuchtriegel G., Nekolla K., Sharaf K., Gaertner F., Massberg S., Krombach F., Reichel C.A. Aged neutrophils contribute to the first line of defense in the acute inflammatory response. <i>Blood.</i> , 2016, 128(19), p. 2327-2337.	-	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5122310/
25	Van Buuren, S., Groothuis-Oudshoorn, K. Mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R., 2011, <i>Journal of Statistical Software</i> , 45(3), P. 1–67.	-	https://doi.org/10.18637/jss.v045.i03
26	Wehrli M., Schneider C., Cortinas-Elizondo F., Verschoor D., Frias Boligan K., Adams O.J., Hlushchuk R., Engelmann C., Daudel F., Villiger P.M., Seibold F., Yawalkar N., Vonarburg C., Miescher S., Lötscher M., Kaufmann T., Münz C., Mueller C., Djonov V., Simon H.U., von Gunten S. IgA Triggers Cell Death of Neutrophils When	-	https://academic.oup.com/jimmunol/article-abstract/205/10/2640/7930843?redirectedFrom=fulltext&login=false

	Primed by Inflammatory Mediators. J Immunol., 2020, 205(10), p. 2640-2648.		
27	Yoshioka K. KyPlot – a User-oriented Tool for Statistical Data Analysis and Visualization, Computational Statistics, 2002, Vol. 17, № 3. – P. 425–437.	-	https://link.springer.com/article/10.1007/s001800200117
28	Zhang D., Chen G., Manwani D. et al. Neutrophil ageing is regulated by the microbiome. Nature, 2015, 525, p. 528–532.	-	https://doi.org/10.1038/nature15367