

ISSN 1563-0625 (print)
ISSN 2313-741X (online)

Том 27, № 3. С. 467-696

2025

Официальный журнал
Санкт-Петербургского Регионального Отделения
Российской Ассоциации
Аллергологов и Клинических Иммунологов

МЕДИЦИНСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ

ИЛЛЮСТРАЦИИ К СТАТЬЕ «АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ КОНТАКТНЫЙ ДЕРМАТИТ У МЫШЕЙ С ДЕФИЦИТОМ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 В ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТКАХ» (АВТОРЫ: ГОРШКОВА Е.А., МЕДВЕДОВСКАЯ А.Д., ГУБЕРНАТОРОВА Е.О. [с. 571-580])

ILLUSTRATIONS FOR THE ARTICLE "ALLERGIC CONTACT DERMATITIS IN MICE WITH INTERLEUKIN-6 DEFICIENCY IN DENDRITIC CELLS" (AUTHORS: GORSHKOVA E.A., MEDVEDOVSKAYA A.D., GUBERNATOROVA E.O. [pp. 571-580])

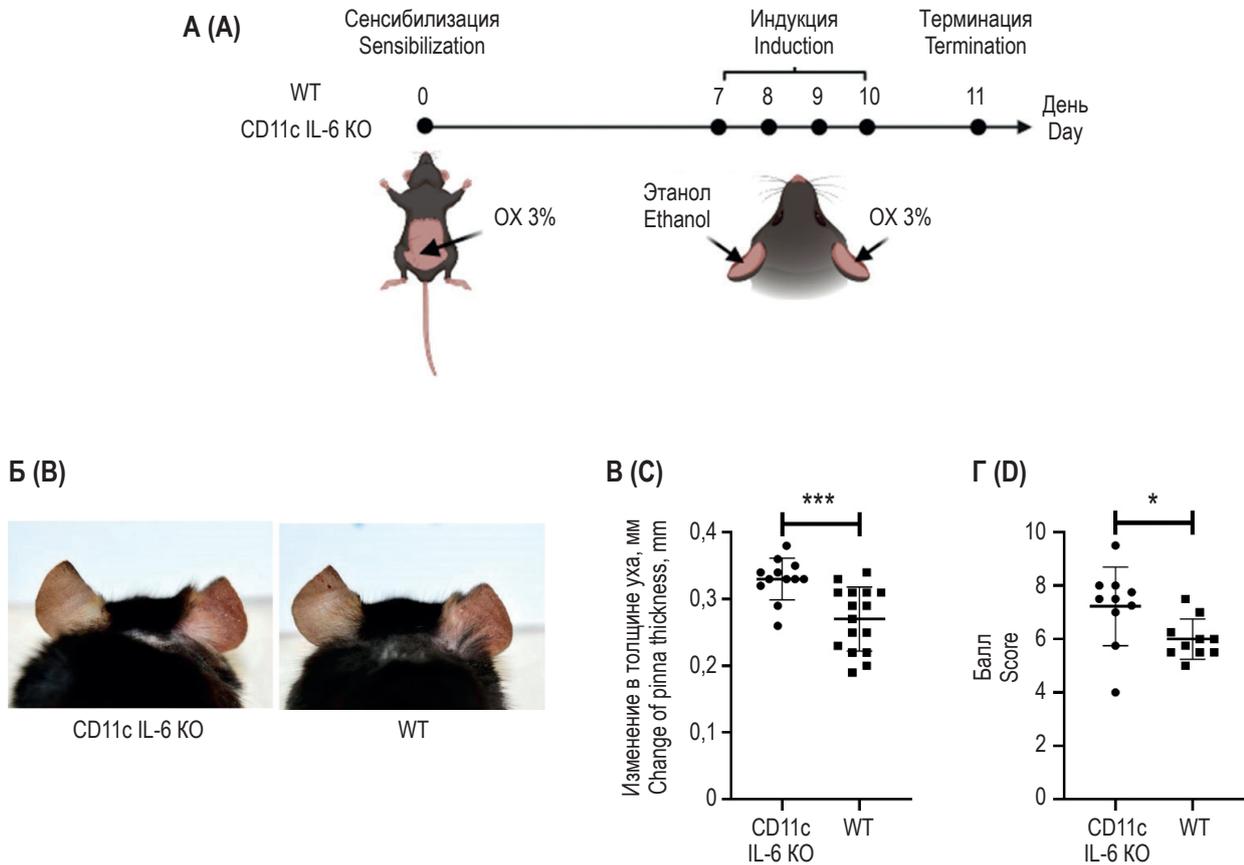


Рисунок 1. IL-6 из дендритных клеток играет защитную роль в модели оксазолон-индуцированного контактного дерматита у мыши

Примечание. А – схема эксперимента по индукции контактного дерматита у мышей. ОХ 3% – 3%-ный раствор оксазолон в 96%-ном этаноле. Б – фото мышей на 9-й день индукции АКД: левое ухо – контрольное, правое – с индуцированным АКД. В – изменение толщины уха (разница между толщиной экспериментального и контрольного уха на 11-й день эксперимента), приведены объединенные данные трех независимых опытов. Г – оценка тяжести заболевания (максимально – 18 баллов), приведены объединенные данные двух независимых опытов. Для оценки статистической значимости различий между группами использовали тест Стьюдента, достоверной считали разницу при значениях $p < 0,05$, $p < 0,05$ (*), $p < 0,001$ (***)

Figure 1. IL-6 produced by dendritic cells plays a protective role in a mouse model of oxazolone-induced contact dermatitis

Note. A, schematic of the experiment for induction of contact dermatitis in mice. ОХ 3%, 3% oxazolone solution in 96% ethanol. B, photo of mice on day 9 of ACD induction: left ear is control, right ear with induced ACD. C, change in ear thickness (difference between experimental and control ear thickness on day 11 of the experiment), the combined data of three independent experiments are shown. D, assessment of disease severity (maximum 18 points), the combined data of two independent experiments are shown. To assess the statistical significance of differences between the groups, Student's t-test was used; the difference was considered significant when $p < 0.05$, $p < 0.05$ (*), $p < 0.001$ (***)

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОЕ РЕГИОНАЛЬНОЕ ОТДЕЛЕНИЕ
РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ АЛЛЕРГОЛОГОВ И КЛИНИЧЕСКИХ ИММУНОЛОГОВ
(СПб РО РААКИ)

МЕДИЦИНСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ

май-июнь

2025, том 27

№ 3

Основан в марте 1999 года

Главный редактор

Фрейдлин Ирина Соломоновна – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник отдела иммунологии Института экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Исполняющий обязанности главного редактора

Тотолян Арег Артемович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, заведующий лабораторией молекулярной иммунологии и сероэпидемиологии, Санкт-Петербург, Россия

Редакционная коллегия

Горячкина Людмила Александровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической аллергологии Российской медицинской академии последипломного образования Минздрава России, Москва, Россия

Кашкин Кирилл Павлович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой иммунологии Российской медицинской академии последипломного образования Минздрава России, Москва, Россия

Козлов Владимир Александрович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель НИИ фундаментальной и клинической иммунологии Сибирского отделения РАН, Новосибирск, Россия

Корнева Елена Андреевна – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, главный научный сотрудник отдела общей патологии и патологической физиологии НИИ экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Мазуров Вадим Иванович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, президент Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова Минздрава России, заведующий кафедрой терапии и ревматологии имени Э.Э. Эйхвальда, Санкт-Петербург, Россия

Караулов Александр Викторович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии, Москва, Россия

Недоспасов Сергей Артурович – доктор биологических наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой иммунологии МГУ им. М.В. Ломоносова и заведующий отделом молекулярной иммунологии в Институте физико-химической биологии им. Белозерского МГУ, Москва, Россия

Ответственный секретарь:

Ракитянская Н.В.
E-mail: medimmun@spbraaci.ru

Редактор перевода:
д.м.н. Чухловин А.Б.

Редактор электронной версии:
Ерофеева В.С.

Редакция: тел./факс (812) 233-08-58

Адрес для корреспонденции:
197101, Санкт-Петербург, а/я 130.

Электронная версия: www.mimmun.ru; www.elibrary.ru

© Медицинская иммунология

Журнал зарегистрирован Северо-Западным региональным управлением Государственного комитета РФ по печати 26 марта 1999 г.

Свидетельство о регистрации № П 3612.

Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций 30 июня 2003 г.

Свидетельство о регистрации ПИ № 77-15892.

Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ №ФС77-60436 30 декабря 2014 г.

Данный материал распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License.

Издательство «Человек»
199004, Россия, Санкт-Петербург, Малый пр. В.О., 26, оф. 3.
E-mail: mail@mirmed.ru
Тел./факс: (812) 325-25-64.

Подписано в печать 21.05.2025 г. Формат 60 x 90 1/8. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 28,75. Тираж 2000 экз. (1-й завод – 1000 экз.) Заказ № 021

Напечатано в ООО «АРТЕМИДА».

199178, Санкт-Петербург, 8-я линия В.О., 83, корп. 1, Литер А
Тел.: (812) 950-10-99.

С 2001 года журнал «Медицинская иммунология» регулярно входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора наук», рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

С 2016 года журнал «Медицинская иммунология» включен в международную базу SCOPUS.

Пинегин Борис Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела иммунодиагностики и иммунокоррекции ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России, Москва, Россия

Симбирцев Андрей Семенович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, научный руководитель Государственного НИИ особо чистых биопрепаратов ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

Смирнов Вячеслав Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель Медико-биологического научно-производственного комплекса «Цитомед», Санкт-Петербург, Россия

Черных Елена Рэмовна – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной работе НИИ фундаментальной и клинической иммунологии Сибирского отделения РАН, заведующая лабораторией клеточной иммунотерапии, Новосибирск, Россия

Редакционный совет

Ласунская Елена – доктор медицинских наук, профессор, Государственный университет Северной Флуминенсе, Лаборатория биологии распознавания, Рио-де-Жанейро, Бразилия

Мароди Ласло – доктор медицинских наук, профессор, Университет Дебрецена, Медицинский научный центр, Отдел инфекционной и педиатрической иммунологии, Дебрецен, Венгрия

Михалек Ярослав – доктор медицинских наук, Университет города Брно, заведующий кафедрой фармакологии медицинского факультета, Брно, Чехия

Рогенбук Дирк – доктор медицинских наук, профессор, Университет Лаузиц «University of Applied Sciences», Зенфтенберг, Германия

Сеонг Сеунг-Йонг – доктор медицинских наук, Национальный Университет, руководитель кафедры микробиологии и иммунологии, Сеул, Корея

Тендлер Евгений – доктор медицинских наук, Медицинский центр Рамбам, Отдел клинической биохимии, Хайфа, Израиль

Фейст Евгений – доктор медицинских наук, Университет Гумбольдта, клиника «Шаритэ», руководитель отделения ревматологии и клинической иммунологии, Берлин, Германия

Халдояниди Софья – доктор медицинских наук, профессор, Институт молекулярных исследований, Сан-Диего, Калифорния, США

RUSSIAN ASSOCIATION OF ALLERGOLOGISTS AND CLINICAL IMMUNOLOGISTS,
ST. PETERSBURG REGIONAL BRANCH

(SPb RAACI)

**MEDICAL
IMMUNOLOGY/
MEDITSINSKAYA
IMMUNOLOGIYA**

May-June

2025, volume 27

No. 3

Published since March 1999

Editor-in-Chief

Irina S. Freidlin – PhD, MD, Professor, RAS corresponding member, Institute of Experimental Medicine, Department of Immunology, Chief researcher, St. Petersburg, Russian Federation

Acting Editor-in-Chief

Areg A. Totolian – PhD, MD, Professor, RAS full member, Saint Petersburg Pasteur Institute, Director, Laboratory of Molecular Immunology and Seroepidemiology, Chief, St. Petersburg, Russian Federation

Editorial Board

Ludmila A. Goriachkina – PhD, MD, Russian Academy of Postgraduate Medical Education, Department of Clinical Allergology, Chief, Moscow, Russian Federation

Kirill P. Kashkin – PhD, MD, Professor, RAS full member, Russian Academy of Postgraduate Medical Education, Department of Immunology, Chief, Moscow, Russian Federation

Vladimir A. Kozlov – PhD, MD, Professor, RAS full member, Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Scientific Director, Novosibirsk, Russian Federation

Elena A. Korneva – PhD, MD, Professor, RAS full member, Institute of Experimental Medicine, Department of Pathology and Pathophysiology, Chief researcher, St. Petersburg, Russian Federation

Vadim I. Mazurov – PhD, MD, Professor, RAS full member, Nord-Western State Medical University, President, Department of Therapy and Rheumatology, Chief, St. Petersburg, Russian Federation

Alexander V. Karaulov – PhD, MD, Professor, RAS full member, I. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Clinical Immunology and Allergology, Chief, Moscow, Russia

Sergei A. Nedospasov – PhD, Professor, RAS full member, Lomonosov State University, Department of Immunology, Chief; Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Department of Molecular Immunology, Chief, Moscow, Russian Federation

Managing Editor:

Natalia Rakitianskaia
E-mail: medimmun@spbraaci.ru

Translation editor:

Alexey B. Chukhlovin, PhD, MD

Online version editorial manager:

Erofeeva V.S.

Editorial Office: phone/fax +7 812 233-08-58

Address for correspondence:

197101, St. Petersburg, P.O. Box 130.

Electronic version: www.mimmun.ru; www.elibrary.ru

© Medical Immunology

The Journal is registered at the North Western

Regional Administration for the Press Affairs

of the Russian Federation, March 26, 1999.

Certificate of registration PI № 77-15892

by the Ministry of Press, Television,

Broadcasting and Mass media of the Russian Federation, June 30, 2003.

Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (ROSKOMNADZOR)

Certificate on registration of mass media PI №FS77-60436, December 30, 2014

This material is distributed under the Creative Commons Attribution 4.0 License.

Chelovek Publishing House

199004, Russian Federation, St. Petersburg, Malyyi ave., Vasilevsky Island, 26, office 3.

E-mail: mail@mirmed.ru

Phone/fax: (812) 325-25-64.

Passed for printing 21.05.2025. Print format 60 x 90 1/8. Offset printing.

Printed sheets 28.75. Circulation 2000 copies. (1st edition – 1000 copies.)

Print in LLC «ARTEMIDA»

199178, Russian Federation, St. Petersburg, 8 line of Vasilievsky Island, 83/1-A

Phone: (812) 950-10-99

Since 2001, the Medical Immunology Journal is admitted to the Index of leading peer-reviewed scientific Journals intended for publication of key research results of MD Theses, as recommended by the Higher Attestation Commission of the Russian Ministry of Education and Science.

Since 2016, the Medical Immunology Journal is included into international SCOPUS database.

Boris V. Pinegin – PhD, MD, Professor, Institute of Immunology, Department of Immunodiagnosics and Immunotherapy, Chief, Moscow, Russian Federation

Andrei S. Simbirtsev – PhD, MD, Professor, RAS corresponding member, St. Petersburg Institute of Pure Biochemicals, Scientific Director, St. Petersburg, Russian Federation

Viacheslav S. Smirnov – PhD, MD, Professor, “Cytomed” Ltd., Director on Science, St. Petersburg, Russian Federation

Elena R. Chernykh – PhD, MD, Professor, RAS corresponding member, Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Deputy-director on Science, Laboratory of Cellular Immunotherapy, Chief, Novosibirsk, Russian Federation

Editorial Council

Eugen Feist – PD, MD, Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Free University and Humboldt University of Berlin, Berlin, Germany

Sophia Khaldoyanidi – PhD, MD, Associate Member, Torrey Pines Institute for Molecular Studies, San Diego, CA, USA

Elena Lasunskaja – PhD, MD, Associated Professor, Laboratory of Biology of Recognition, Universidade Estadual do Norte Fluminense, Rio de Janeiro, Brazil

László Maródi – PhD, MD, Professor, Department of Infectious and Pediatric Immunology, University of Debrecen Medical and Health Science Centre, Debrecen, Hungary

Jaroslav Michálek – PhD, MD, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, Masaryk University, Brno, Czech Republic

Dirk Roggenbuck – PhD, MD, Professor, Lausitz University of Applied Sciences, Senftenberg, Germany

Seung-Yong Seong – PhD, MD, Seoul National University, Associate Dean for Planning, Department of Microbiology and Immunology, Chief, Seoul, South Korea

Yevgeny Tendler – PhD, MD, Department of Clinical Biochemistry, Rambam Medical Center, Haifa, Israel

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры

Топтыгина А.П.

ТКАНЕРЕЗИДЕНТНЫЕ КЛЕТКИ ИММУНИТЕТА В ГОМЕОСТАЗЕ И РЕПАРАЦИИ ТКАНЕЙ..... 475

Загидуллина Э.Р., Калиберденко В.Б., Кулиева Э.Р., Бетер В.С., Пронькина Т.С., Кушнер В.А., Таран В.В.

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ ИНГИБИТОРОВ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК..... 485

Мезенцева Е.А., Долгушин И.И.

НЕЙТРОФИЛЫ ПРОТИВ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ: «ТРАДИЦИОННЫЕ» И «НЕТРАДИЦИОННЫЕ»
СРЕДСТВА БОРЬБЫ..... 501

Оригинальные статьи

Кузьмич Е.В., Павлова И.Е., Бубнова Л.Н.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДИСТАНЦИИ МЕЖДУ РУССКИМИ РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНОВ РОССИИ И ДРУГИМИ ПОПУЛЯЦИЯМИ 519

Коненков В.И., Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Королева Е.Г.

РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ВАРИАНТОВ РЕГУЛЯТОРНЫХ УЧАСТКОВ ГЕНА *TNFA* СРЕДИ РОССИЙСКИХ ЖЕНЩИН
ЕВРОПЕОИДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ ПРИ ЛЕЙОМИОМЕ 531

Савченко А.А., Здзитовецкий Д.Э., Адилев М.М., Кудрявцев И.В., Беленюк В.Д., Борисов А.Г.

ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПА И СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА МОНОЦИТОВ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ 541

Солдатов В.С., Малышев М.Е., Солдатова Л.Н., Иорданишвили А.К.

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА РТА У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА
В ПЕРИОД ОРТОДОНТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ 553

Барило А.А., Смирнова С.В., Перетягко О.В.

PROTIA™ ALLERGY-Q АТОРУ® В ДИАГНОСТИКЕ АЛЛЕРГИИ ПРИ ПСОРИАЗЕ..... 561

Горшкова Е.А., Медведевская А.Д., Губернаторова Е.О.

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ КОНТАКТНЫЙ ДЕРМАТИТ У МЫШЕЙ С ДЕФИЦИТОМ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 В ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТКАХ 571

Желтикова Т.М., Ахалкина И.Г., Филимонова О.И., Мокроносова М.А.

ОСОБЕННОСТИ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К АЛЛЕРГЕННЫМ МОЛЕКУЛАМ СИНАНТРОПНЫХ КЛЕЩЕЙ 581

Туровская А.А., Костина Е.М., Левашова О.А., Молотилов Б.А., Орлова Е.А., Трушина Е.Ю., Соколов С.А.

ОЦЕНКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ В ИНДУЦИРОВАННОЙ МОКРОТЕ У ДЕТЕЙ С ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ
АСТМОЙ 589

Хашеми Мохаддам С.А., Махдавиани С.А., Рекаби М., Шакиба Марам Г., Долихани М.

АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ СНИЖАЕТ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА..... 603

Смолкин Ю.С., Масальский С.С., Куропатникова Е.А., Барычева Л.Ю., Козьмова Н.А.

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЕЙ IgE, IgE *Bet v 1* И IgG4 ПОСЛЕ УСПЕШНОЙ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
СУБЛИНГВАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТОМ БЕРЕЗЫ..... 613

Полова А.Ю., Горбунова А.Ю., Останкова Ю.В., Егорова С.А., Рейнгардт Д.Э., Иванова А.Р., Щемелев А.Н., Дрозд И.В.,
Жимбаева О.Б., Данилова Е.М., Милчкина А.М., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Башкетова Н.С., Буц Л.В., Тополян Арег А.

ПОПУЛЯЦИОННЫЙ ИММУНИТЕТ К ВИРУСУ ГЕПАТИТА А У НАСЕЛЕНИЯ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА И ЛЕНИНГРАДСКОЙ
ОБЛАСТИ 625

Краткие сообщения

Лукьянова С.О., Греченко В.В., Артемьева О.В., Стражеско И.Д., Ганковская Л.В.

МАРКЕРЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СТАРЕНИЯ ПРИ ГЕРИАТРИЧЕСКИХ СИНДРОМАХ 643

Микрюкова Н.В., Калинина Н.М.

СИНДРОМ АКТИВАЦИИ ТУЧНЫХ КЛЕТОК: ПРОБЛЕМЫ ГИПЕРДИАГНОСТИКИ 651

Доржиева А.Б., Селедцова Г.В., Селедцов В.И	
КСЕНОГЕННЫЕ ТЕСТИКУЛЯРНЫЕ АНТИГЕНЫ В ИНДУКЦИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ОТВЕТА.....	657
Рассказова Н.Д., Меремьянина Е.А., Калюжная Н.О., Абрамова Н.Д., Буданова Е.В., Дьяков И.Н.	
АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ В ГЕНАХ РЕЦЕПТОРОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ПЕРВИЧНОЙ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ.....	663
Яцков И.А., Белоглазов В.А., Агеева Е.С., Кумельский Е.Д., Попенко Ю.О.	
ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА TGF-β Arg25Pro НА МАРКЕРЫ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ, КИШЕЧНОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ И СОСУДИСТОЙ РЕГУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ	671
Уварова А.Н., Путляева Л.В., Жеремьян Э.А., Стасевич Е.М., Мурашко М.М., Богомолова Э.А., Корнеев К.В., Демин Д.Э., Шварц А.М., Купраш Д.В.	
МИНОРНЫЙ АЛЛЕЛЬ rs2295613(A), ПРОТЕКТИВНЫЙ В ОТНОШЕНИИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ, ВНОСИТ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ВКЛАД В АКТИВНОСТЬ ПРОМОТОРА ГЕНА <i>SLAMF1</i> В Т-ХЕЛПЕРАХ И РЕГУЛЯТОРНЫХ Т-ЛИМФОЦИТАХ.....	677
Лобожая И.А., Калинина Н.М., Макарова Н.В.	
ПОВТОРНОЕ ЗАРАЖЕНИЕ ВАРИАНТАМИ ВИРУСА SARS-CoV-2: К ВОПРОСУ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГИБРИДНОГО ИММУНИТЕТА.....	685
Некролог	693
Авторский указатель	695
Предметный указатель.....	696

CONTENTS

Reviews

Toptygina A.P.

TISSUE-RESIDENT IMMUNE CELLS IN HOMEOSTASIS AND TISSUE REPAIR 475

Zagidullina E.R., Kaliberdenko V.B., Kulieva E.R., Beter V.S., Pronkina T.S., Kushner V.A., Taran V.V.

ADVERSE REACTIONS OF IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS 485

Mezentseva E.A., Dolgushin I.I.

NEUTROPHILS AGAINST PATHOGENS OF INVASIVE MYCOSES: CONVENTIONAL AND NON-TRADITIONAL FIGHTING TOOLS 501

Original articles

Kuzmich E.V., Pavlova I.E., Bubnova L.N.

GENETIC DISTANCES BETWEEN RUSSIANS FROM DIFFERENT COUNTRY REGIONS AND OTHER POPULATIONS OF RUSSIA 519

Konenkov V.I., Shevchenko A.V., Prokofiev V.F., Koroleva E.G.

DISTRIBUTION OF VARIANTS OF THE *TNFA* GENE REGULATORY SITES AMONG RUSSIAN WOMEN OF CAUCASIAN ORIGIN WITH LEIOMYOMA 531

Savchenko A.A., Zdzitovetskiy D.E., Adilov M.M., Kudryavtsev I.V., Belenyuk V.D., Borisov A.G.

PHENOTYPIC FEATURES AND SUBSET COMPOSITION OF MONOCYTES IN ACUTE PANCREATITIS 541

Soldatov V.S., Malyshev M.E., Soldatova L.N., Iordanishvili A.K.

DYNAMICS OF CHANGES IN LOCAL IMMUNITY OF THE ORAL CAVITY AMONG THE YOUNG PATIENTS DURING ORTHODONTIC TREATMENT 553

Barilo A.A., Smirnova S.V., Peretyatko O.V.

PROTIA™ ALLERGY-Q ATOPY® TEST SYSTEM FOR THE ALLERGY DIAGNOSTICS IN PSORIASIS 561

Gorshkova E.A., Medvedovskaya A.D., Gubernatorova E.O.

ALLERGIC CONTACT DERMATITIS IN MICE WITH INTERLEUKIN-6 DEFICIENCY IN DENDRITIC CELLS 571

Zheltikova T.M., Akhapkina I.G., Filimonova O.I., Mokronosova M.A.

SENSITIZATION TO ALLERGENIC MOLECULES OF SYNANTHROPIC MITES 581

Turovskaya A.A., Kostina E.M., Levashova O.A., Molotilov B.A., Orlova E.A., Trushina E.Yu., Sokolov S.A.

ASSESSMENT OF IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN INDUCED SPUTUM IN CHILDREN WITH SEVERE BRONCHIAL ASTHMA 589

Hashemi Moghaddam S.A., Mahdavian S.A., Rekabi M., Shakiba Maram G., Dolikhani M.

ALLERGEN SPECIFIC IMMUNOTHERAPY ATTENUATES ALLERGIC RHINITIS CLINICAL MANIFESTATIONS 603

Smolkin Yu.S., Masalskiy S.S., Kuropatnikova E.A., Barycheva L.Yu., Kozmova N.A.

CHANGES IN IGE, IgE Bet v 1 AND IgG4 LEVELS AFTER SUCCESSFUL ALLERGEN-SPECIFIC THERAPY WITH A SUBLINGUAL BIRCH PREPARATION 613

Popova A.Yu., Gorbunova A.Yu., Ostankova Yu.V., Egorova S.A., Reingardt D.E., Ivanova A.R., Shchemelev A.N., Drozd I.V., Zhimbaeva O.B., Danilova E.M., Milichkina A.M., Ezhlova E.B., Melnikova A.A., Bashketova N.S., Buts L.V., Totolian Areg A.

HERD IMMUNITY TO HEPATITIS A VIRUS IN THE SAINT PETERSBURG AND LENINGRAD REGION 625

Short communications

Lukyanova S.O., Grechenko V.V., Artemieva O.V., Strajesko I.D., Gankovskaya L.V.

BIOMARKERS OF INFLAMMAGING IN GERIATRIC SYNDROMES 643

Mikryukova N.V., Kalinina N.M.

MAST CELL ACTIVATION SYNDROME: THE OVERDIAGNOSIS PROBLEMS 651

Dorzhiyeva A.B., Seledtsova G.V., Seledtsov V.I.

XENOGENIC TESTICULAR ANTIGENS FOR INDUCTION OF ANTITUMOR RESPONSE 657

Rasskazova N.D., Meremianina E.A., Kalyuzhnaya N.O., Abramova N.D., Budanova E.V., Diakov I.N.

ASSOCIATION OF POLYMORPHIC MARKERS IN INNATE IMMUNITY RECEPTOR GENES WITH THE RISK OF PRIMARY ADRENAL INSUFFICIENCY 663

Yatskov I.A., Beloglazov V.A., Ageeva E.S., Kumelsky E.D., Popenko Yu.O.

EFFECTS OF TGF- β Arg25P_{ro} POLYMORPHISM ON THE MARKERS OF SYSTEMIC INFLAMMATION, INTESTINAL PERMEABILITY, AND VASCULAR REGULATION IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA DURING POST-COVID PERIOD 671

Uvarova A.N., Putlyaeva L.V., Zheremyan E.A., Stasevich E.M., Murashko M.M., Bogomolova E.A., Korneev K.V., Demin D.E., Schwartz A.M., Kuprash D.V.

THE MINOR ALLELE rs2295613(A), PROTECTIVE AGAINST SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS, MAKES A DIFFERENTIAL CONTRIBUTION TO THE ACTIVITY OF THE SLAMF1 GENE PROMOTER IN T HELPERS AND IN REGULATORY T LYMPHOCYTES 677

Pobozhaya I.A., Kalinina N.M., Makarova N.V.

REINFECTION WITH SARS-CoV-2 VARIANTS: THE ISSUES OF HYBRID IMMUNITY EFFICIENCY 685

Obituary 693

Author index 695

Subject index 696

ТКАНЕРЕЗИДЕНТНЫЕ КЛЕТКИ ИММУНИТЕТА В ГОМЕОСТАЗЕ И РЕПАРАЦИИ ТКАНЕЙ

Топтыгина А.П.

ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Россия

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Резюме. Клетки иммунной системы способны свободно заходить в ткани, осуществляя надзорные функции, а затем покидать их, тогда как другие клетки постоянно находятся в нелимфоидных тканях, такие клетки называют тканерезидентными (ТР). В нелимфоидных тканях проживает разнообразное сообщество клеток врожденного и врожденноподобного иммунитета, такие как тканерезидентные макрофаги (ТРМф), лимфоциты врожденного иммунитета (ILC), $\gamma\delta$ T-клетки, NKT-, MAIT-клетки, В1- и В-клетки маргинальной зоны. Ранее полагали, что ТР-клетки происходят из гемопоэтических стволовых клеток, однако оказалось, что большинство ТР-клеток происходят из эритромиелоидных предшественников желточного мешка и плодовой печени. ТР-клетки обладают некоторыми признаками «стволовости», а именно, подобно классическим гемопоэтическим стволовым клеткам, они обладают способностью к самоподдержанию. ТР-клетки живут в тканях за счет трофических факторов, вырабатываемых в этих тканях, и сами поддерживают гомеостаз своих ниш. Для ТРМф гомеостатическими факторами являются интерлейкин-34 (IL-34), моноцитарный (M-CSF) и гранулоцито-моноцитарный (GM-CSF) колониестимулирующие факторы, для ILC, $\gamma\delta$ T-клеток, NKT- и MAIT-клеток — IL-7 и IL-15, для В1-клеток — IL-5. Представление о том, что существуют всего 4 типа тканей: эпителиальная, соединительная, нервная и мышечная устарело, более подходящей является парадигма минимальных тканевых модулей. При этом каждый модуль состоит из элементов, которые гораздо сильнее взаимодействуют друг с другом, чем с элементами вне модуля. Клетки, объединенные в тканевые модули, оказывают гомеостатическую поддержку другим клеткам, составляющим модуль, при этом являясь нишей для этих клеток, а те оказывают нишевую поддержку для первых. Также ТР-клетки оказываются первой линией защиты, поскольку подавляющее большинство патогенов проникают в организм через барьерные ткани. Репопуляция погибших при ответе на инфекцию ТР-клеток осуществляется как в результате пролиферации оставшихся ТР-клеток, так и за счет миграции в ткани клеток костномозгового происхождения. Существуют конкурентные отношения между этими двумя путями репопуляции. При этом ТР-клетки костномозгового происхождения не способны к самоподдержанию и не могут в полном объеме воспроизводить все функции классических ТР-клеток. В процессе регенерации тканей ТР-клетки обеспечивают удаление клеточных отходов и погибших клеток, регулируют воспаление, ремоделируют внеклеточный матрикс и производят факторы роста тканей.

Ключевые слова: тканерезидентные макрофаги, ILC, NKT-клетки, $\gamma\delta$ T-клетки, В1-клетки, тканевой модуль

Адрес для переписки:

Топтыгина Анна Павловна
ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора
125212, Россия, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10.
Тел.: 8 (495) 452-18-30
E-mail: toptyginaanna@rambler.ru

Address for correspondence:

Anna P. Toptygina
G.N. Gabrichevsky Research Institute
for Epidemiology and Microbiology
10 Admiral Makarov St
Moscow
125212 Russian Federation
Phone: +7 (495) 452-18-30
E-mail: toptyginaanna@rambler.ru

Образец цитирования:

А.П. Топтыгина «Тканерезидентные клетки иммунитета в гомеостазе и репарации тканей» // Медицинская иммунология, 2025. Т. 27, № 3. С. 475-484.
doi: 10.15789/1563-0625-TRI-3156

© Топтыгина А.П., 2025

Эта статья распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

A.P. Toptygina "Tissue-resident immune cells in homeostasis and tissue repair", *Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya*, 2025, Vol. 27, no. 3, pp. 475-484.
doi: 10.15789/1563-0625-TRI-3156

© Toptygina A.P., 2025

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

DOI: 10.15789/1563-0625-TRI-3156

TISSUE-RESIDENT IMMUNE CELLS IN HOMEOSTASIS AND TISSUE REPAIR

Toptygina A.P.

G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation
Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Abstract. Most types of immune cells are able to freely enter tissues, perform surveillance functions, and then leave them, while distinct cells are permanently located in non-lymphoid tissues. Such cells comprise tissue-resident populations (TR). Non-lymphoid tissues are home to a diverse community of innate and innate-like immune cells, such as tissue-resident macrophages (TRM), innate lymphocytes (ILC), $\gamma\delta$ T cells, NKT cells, MAIT cells, B1 cells, and marginal zone B cells. Previously, TR cells were thought to be derived from hematopoietic stem cells, but most TR cells are shown to be derived from erythromyeloid precursors of the yolk sac and fetal liver. TR cells have some features of “stemness”, they have the ability to self-renew, like classical hematopoietic stem cells. TR cells live in tissues due to trophic factors produced within these tissues, thus maintaining homeostasis at their microenvironment. Homeostatic factors for TRM are interleukin 34 (IL-34), monocyte and granulocyte-monocyte colony-stimulating factors; for ILC, $\gamma\delta$ T cells; for NKT and MAIT cells, IL-7 and IL-15; for B1 cells, IL-5. The concept of only 4 types of tissues (epithelial, connective, nervous and muscular) seems to be outdated, a more appropriate paradigm suggests existence of minimal tissue modules. In this case, each module consists of cell elements that interact with each other much more strongly than with elements outside the module. Cell associations within tissue modules provide homeostatic support to other cells that make up the module, being a niche for these cells, thus providing niche support for the former elements. Moreover, TR cells represent the first line of immune defense, since the vast majority of pathogens penetrate the body through barrier tissues. Repopulation of TR cells, that die in response to infection occurs by proliferation of the remaining TR cells, and due to migration of bone marrow-derived cells into the tissues. There are competitive relationships between these two repopulation pathways. At the same time, bone marrow-derived TR cells are not capable of self-renewal and cannot fully reproduce all the functions of classical TR cells. TR cells ensure the removal of cellular debris and dead cells, regulate inflammation, remodel the extracellular matrix and produce tissue growth factors.

Keywords: tissue-resident macrophages, ILC, NKT cells, $\gamma\delta$ T cells, B1 cells, tissue module

Введение

Клетки иммунной системы присутствуют буквально во всех уголках макроорганизма, помимо собственно лимфоидных тканей и крови. Некоторые из этих клеток свободно заходят в ткани, осуществляя надзорные функции, а затем покидают их, тогда как другие клетки постоянно находятся в нелимфоидных тканях. Такие клетки называют тканерезидентными (ТР). Среди ТР-клеток иммунной системы следует выделить лимфоциты адаптивного иммунитета, и это Т- и В-клетки памяти и плазмциты. Эти клетки прошли примирование антигенами во вторичных лимфоидных органах и расселились, чаще всего, в барьерных тканях для контроля повторного поступления своего причинного антигена. О формировании и эффекторных функциях клеток памяти написано немало обзоров, но в данном обзоре речь не о них. В нелимфоидных тканях проживает достаточно разнообразное сообщество клеток врожденного и врожденноподобного

иммунитета. Одними из ярких представителей являются ТР-макрофаги (Мф). Интересно, что именно эти клетки были первыми из всех клеток иммунитета открыты И.И. Мечниковым в конце XIX в. Наблюдая фагоцитарную атаку, он придумал это название «макрофаги», полагая, что именно фагоцитоз является их основной функцией. Такой взгляд на тканерезидентные макрофаги (ТРМф) преобладал более века. Считали, что эти клетки, как и все другие фагоциты, формируются из стволовых клеток костного мозга, выходят в кровь в виде моноцитов (Мо), а мигрируя в ткани, превращаются в ТРМф. Исследования последнего десятилетия привели к смене парадигмы. И происхождение, и функции ТРМф оказались иными, а фагоцитоз — отнюдь не единственной функцией этих клеток. Помимо Мф, к ТР-клеткам иммунной системы следует отнести субпопуляции лимфоцитов врожденного иммунитета (ILC), а также клетки врожденноподобного иммунитета ($\gamma\delta$ T-клетки, NKT-, MAIT-

клетки, В1- и В-клетки маргинальной зоны). Все эти «неклассические» лимфоциты обильно населяют нелимфоидные ткани организма. Долгое время этим скромным труженикам не уделяли должного внимания, однако работы последнего десятилетия позволяют по-новому взглянуть на гомеостаз нелимфоидных тканей, ключевую роль в котором, как оказалось, играют ТР-клетки врожденного и врожденноподобного иммунитета. Этому новому взгляду и посвящен настоящий обзор.

Происхождение тканерезидентных клеток

С середины XX в., когда было доказано, что все клетки крови происходят из единой гемопоэтической стволовой клетки (ГСК), полагали, что и ТР-клетки также являются потомками ГСК. Считали, что ТРМф, например, постоянно пополняются Мо крови. Однако в самом конце 90-х годов XX века были обнаружены зрелые Мф в эмбрионах мыши еще до появления ГСК [1]. Затем было показано, что ТРМф – долгосрочно проживающая в тканях популяция, способная к локальному самоподдержанию [2]. Принципиальный пересмотр парадигмы формирования ТРМф произошел в результате разработки нового подхода индуцируемого картирования судеб и создания генномодифицированных линий мышей, в которых с помощью введения тамоксифена можно индуцировать генетическую метку в тех или иных клетках на разных этапах эмбрионального развития [3]. Такая маркировка предшественников на стадии кроветворения в желточном мешке выявила метку в клетках микроглии и части субпопуляции клеток Лангерганса (эпидермальные ТРМф) у взрослых особей эти клетки обладали способностью к самоподдержанию, независимо от вклада циркулирующих Мо, даже после смертельной дозы облучения [3, 4]. Детальные исследования с помощью картирования судеб клеток на разных стадиях внутриутробного развития показали, что существует несколько волн формирования ТРМф. Так, было показано, что первоначально разные ткани эмбриона заселяют Мф из желточного мешка, однако когда центр кроветворения перемещается в печень плода, возникает вторая волна ТРМф, формирующихся из эритромиелоидных предшественников. Эти ТРМф замещают Мф, происходящих из желточного мешка везде, кроме головного мозга и части клеток Лангерганса. Эти клетки формируются и расселяются по тканям еще до появления стволовых клеток. На момент рождения ТРМф, такие как микроглия и часть клеток Лангерганса, имеют происхождение из желточного мешка, а все остальные ТРМф, такие как альвеолярные Мф, клетки Купфера печени, перитонеальные и плевральные Мф, остеокласты, Мф селезенки, лим-

фоузлов, дермы, жировой, соединительной ткани, кровеносных сосудов и другие, происходят из эритромиелоидных предшественников печени плода [5, 6, 7]. Интересно, что ТРМф, происходящие как из желточного мешка, так и из плодовой печени, обладают некоторыми признаками «стволовости», а именно, подобно классическим ГСК, они обладают способностью к самоподдержанию. Изучение различных субпопуляций ТРМф после рождения выявило некоторые различия в составе ТРМф разных локализаций. Так, микроглия пожизненно представлена Мф из желточного мешка, клетки Лангерганса – частично из желточного мешка и частично из печени плода, альвеолярные Мф и клетки Купфера – из печени плода. В то же время ТРМф сердца и поджелудочной железы медленно и постепенно замещаются Мф, происходящими из Мо крови, а в кишечнике и дерме такое замещение происходит довольно быстро. Полагают, что заселение кишечника и кожи микробиотой индуцирует состояние «слабого хронического воспаления», что и привлекает Мо крови, индуцируя их дифференцировку в Мф [8]. Однако Мф, происходящие из Мо крови, не способны к самоподдержанию, имеют период полужизни 4-6 недель и нуждаются в постоянном пополнении из Мо [9].

Предшественники лимфоидных клеток, относящихся к ИЛС, идентифицируются в печени плода на E10-й день эмбрионального развития мыши [10] и на 4-5-й неделе гестации у человека [11], и в том, и в другом случае они происходят из ГСК плодовой печени. Из этих ранних предшественников формируется общий лимфоидный предшественник (CLP), который утрачивает способность дифференцироваться в клетки миелоидного ряда, но является предшественником для всех лимфоцитов, как врожденных, так и адаптивных [12]. Затем появляется предшественник лимфоцитов врожденного иммунитета (ILCP), экспрессирующий транскрипционный фактор Id2. Видимо, самыми первыми из ИЛС появляются LTi-клетки (индукторы развития лимфоидной ткани), играющие ключевую роль в формировании вторичных лимфоидных органов, а также в дифференцировке эпителиальных клеток тимуса [13]. В процессе эмбриогенеза ИЛСР из плодовой печени выселяются в периферические ткани, где происходит формирование субпопуляций ИЛС. Интересно, что существуют тканеспецифические особенности ИЛС, влияние тканевой ниши привносит такие различия, то есть, например, ИЛС2 в легких отличаются от ИЛС2 в кишечнике [14, 15]. У эмбриона человека на сроке гестации 8, 10 и 12 недель были обнаружены ИЛСР в печени, тимусе, селезенке, кишечнике, коже и легком. ИЛСР были обнаружены в барьерных

тканях и в постнатальный период, и не только у мышей, но и у человека [16]. При этом во взрослом организме обнаруживаются ИЛСР в костном мозге [17].

Наиболее эволюционно древними Т-лимфоцитами являются $\gamma\delta$ Т-клетки, несущие $\gamma\delta$ -вариант Т-клеточного рецептора (TCR). В эмбриональном периоде они формируются из предшественников, происходящих из ГСК печени плода, в фетальном тимусе, выселяются в барьерные ткани и обладают способностью к самоподдержанию в постнатальном периоде [18]. После рождения из костномозговых ГСК также формируются $\gamma\delta$ Т-клетки, но на этом этапе не формируются Т-клетки, несущие цепь $V\gamma 3$, $V\gamma 4$, а несущие $V\gamma 2$ не формируют субпопуляцию $\gamma\delta$ Т17, а только $IFN\gamma$ синтезирующие клетки [19]. К врожденно-подобным Т-лимфоцитам следует также отнести i NKT (лимфоциты, несущие инвариантный $\alpha\beta$ TCR и рецепторы NK-клеток) и MAIT (мукоза-ассоциированные инвариантные Т-клетки). Эти лимфоциты несут наиболее древние варианты $\alpha\beta$ TCR. Они также происходят из ГСК печени плода и формируются в фетальном тимусе. Мастер-регулятором развития этих клеток является транскрипционный фактор PLZF (promyelocytic leukemia zinc finger). Для i NKT он играет главную роль в начале их дифференцировки, и его экспрессия постепенно снижается, а при развитии MAIT, наоборот, прогрессивно нарастает [20, 21]. Другой отличительной особенностью этих субпопуляций лимфоцитов является то, что их селекция в тимусе происходит без участия эпителиальных клеток тимуса, что типично для классических Т-клеток. На стадии дважды положительных (DP) тимоцитов будущие i NKT и MAIT устанавливают синапс с другими DP тимоцитами. Важно, что TCR i NKT распознает гликолипидный антиген, представленный молекулой CD1, а MAIT — метаболиты витамина B2 в комплексе MR1. Эти молекулы хорошо экспрессированы на DP тимоцитах. При этом i NKT расселяются в барьерные органы и ткани еще во внутриутробном периоде развития, тогда как MAIT внутриутробно находятся на промежуточной стадии, поскольку им для завершения развития необходимо распознавание метаболитов витамина B2, производимых микрофлорой, поэтому их созревание и расселение происходит вслед за заселением кишечника новорожденного микрофлорой [22]. В постнатальном периоде продолжается формирование и выселение этих клеток в барьерные ткани.

К врожденноподобным лимфоцитам также относятся B1-клетки, которые формируются как из гемопоэтических предшественников желточного мешка, так и из ГСК печени плода и это

субпопуляция B1a, которая экспрессирует CD5, помимо CD19 и других типичных для В-клеток маркеров [27]. B1a клетки не экспрессируют terminal deoxynucleotidyl transferase, поэтому в их рецепторах нет N-вставок, перестройка тяжелой и легкой цепи их рецептора происходит одновременно [23]. Эти клетки внутриутробно выселяются в селезенку на стадии T1 (transitional) и только после рождения в течение первых недель жизни выселяются в серозные полости. После этого «окно возможности» закрывается, и вновь образующиеся B1-клетки не заселяют брюшную полость, что было показано путем спленэктомии сразу после рождения [43]. Было показано, что ГСК из костного мозга в постнатальный период не способны генерировать B1a субпопуляцию [24], однако они могут генерировать субпопуляцию B1b (CD5⁻) [25]. B1a субпопуляция, как и другие TP клетки, сформированные внутриутробно, способна к самоподдержанию [26]. Также ГСК печени плода могут генерировать В-клетки маргинальной зоны [27].

Таким образом, TP-клетки формируются внутриутробно из гемопоэтических клеток желточного мешка или печени плода. Еще до рождения они заселяют различные органы и ткани и способны к самоподдержанию в течение постнатальной жизни. При этом иммунные клетки, происходящие из ГСК костного мозга не способны генерировать субпопуляции точно совпадающие с TP-клетками внутриутробного происхождения.

Факторы выживания тканерезидентных клеток

Трофическими факторами для ТРМф являются интерлейкин-34 (IL-34), моноцитарный (M-CSF) и гранулоцито-моноцитарный (GM-CSF) колониестимулирующие факторы. У мышей с дефицитом рецептора для GM-CSF (Csf2R) отсутствуют альвеолярные Мф, а у мышей без рецептора для M-CSF (Csf1R) нет Мф по всему организму [6, 28]. Интересно, что M-CSF и IL-34 являются гомодимерами и связываются с одним и тем же рецептором Csf1R [29]. При этом M-CSF связывается с Csf1R за счет гидрофильных взаимодействий, а IL-34 — за счет гидрофобных связей [30]. У мышей с нокаутом гена IL-34 отсутствуют клетки Лангерганса и микроглия, а с нокаутом M-CSF имеются только клетки Лангерганса и микроглия, но нет других ТРМф [31]. GM-CSF секретируется в виде мономерного гликопротеина, IL-34 является секретируемым гомодимерным гликопротеином, а M-CSF за счет альтернативного сплайсинга вырабатывается в трех изоформах: секретируемого гликопротеина, секретируемого протеогликан-хондроитинсульфата и мембран-связанного гликопротеина. При этом изоформа секретируемого протеогликан-хондроитинсульфата M-CSF может связываться

с внеклеточным матриксом (ВКМ), составляющим каркас органов и тканей. Хотя все три изоформы М-CSF имеют одну и ту же биологически активную N-концевую цепь, они демонстрируют различные, хоть и частично перекрывающиеся, биологические активности *in vivo* [31]. Важно, что в циркуляции не определяется IL-34, то есть он вырабатывается и используется местно в тканях. Многочисленные исследования роли секреторных и связанных изоформ показали, что гомеостаз ТРМф обеспечивается локальным синтезом и утилизацией М-CSF, а циркулирующий М-CSF оказывает поддерживающую роль при нехватке местно производимого [32]. Клеточными источниками факторов выживания для ТРМф являются клетки эндотелия, фибробласты и другие клетки соединительной ткани, эпителиальные клетки и нейроны, то есть клетки ближайшего микроокружения ТРМф [31].

Главным фактором развития и выживания ИС-субпопуляций являются цитокины IL-7 и IL-15. При этом IL-7 синтезируется преимущественно стромальными клетками в мембрансвязанной и секреторируемой форме. Показано, что контакт именно с мембрансвязанной формой оказывается наиболее значимым для выживания ИС [34]. Рецепция IL-15 оказалась еще более интересно устроенной. Синтез этого цитокина осуществляют дендритные, эпителиальные клетки и клетки миелоидного происхождения. При этом α -цепь рецептора экспрессируется на той же клетке-производителе и комплекс IL-15:IL-15R α транспрезентируется для распознавания клеткам, экспрессирующим комплекс $\beta\gamma$ -цепей, общий для IL-2/IL-15, то есть этот цитокин, хоть и секретируется в виде свободной молекулы, но распознается в виде мембрансвязанной формы [35]. Эти же цитокины необходимы для выживания $\gamma\delta$ T-клеток, iNKT-клеток и MAIT [36, 37, 38]. Кроме того, врожденноподобным лимфоцитам необходим IL-25, производимый эпителиальными клетками [39]. Главным цитокином, поддерживающим выживание В1-клеток и продукцию ими натуральных IgA оказался IL-5, продуцируемый ИС2 субпопуляцией. Эти клетки живут в ассоциированных с висцеральным жиром кластерах в брюшной и грудной полости – FALC (Fat-associated lymphoid clusters) [40]. Другим важным цитокином для выживания В1-клеток является CXCL13. Его продуцируют клетки FALC и клетки скоплений лейкоцитов, называемые «молочными каплями», ассоциированные с висцеральным жиром [42]. В1-клетки экспрессируют атипичный хемокиновый рецептор для этого хемокина (ACKR2), который направляет их миграцию в брюшную полость и индуцирует синтез ими натуральных антител (Ат) [43].

Таким образом, для выживания ТР клеток иммунной системы необходим ряд цитокинов, которые вырабатываются клетками микроокружения и по большей части предоставляются в связанной с мембранами продуцентов или с ВКМ формах.

Взаимодействие тканерезидентных клеток иммунной системы с тканевой нишей

Представление о том, что существуют всего 4 типа тканей: эпителиальная, соединительная, нервная и мышечная, по-видимому, несколько устарело. Такое деление дает понятие о происхождении, функции и морфологии клеток, но не позволяет понять характеристики ткани или органа. Это связано с тем, что даже минимальные структурные единицы включают взаимодействие тесно соседствующих клеток разных типов. Для выживания ТР-клеток иммунной системы необходимо тесное взаимодействие с тканевой нишей. Ниша должна давать физическую опору для ТР-клеток, обеспечивать гомеостатические факторы для самоподдержания ТР-клеток, она должна поддерживать тканеспецифичную идентичность ТР-клеток, а те, в свою очередь, должны предоставлять некие преимущества для выживания самой ниши. Видимо, более подходящей является парадигма минимальных тканевых модулей, при этом каждый модуль состоит из элементов, которые гораздо сильнее взаимодействуют друг с другом, чем с элементами вне модуля. Большинство первичных модулей тканей млекопитающих состоят из эпителиальных клеток и производных мезодермы, таких как стромальные клетки, эндотелиальные клетки и клетки иммунной системы [41]. Клетки, объединенные в тканевые модули, находятся в тесных взаимовыгодных отношениях. Например, хорошо известный нервно-мышечный препарат является минимальным тканевым модулем, однако в реальности он не выживет без взаимодействия с эндотелием капилляров и клеток соединительной ткани.

Рассмотрим «синусоидальный модуль» печени в качестве примера. Так, звездчатые клетки печени продуцируют М-CSF и IL-34, необходимый ТРМф печени – клеткам Купфера, а те, в свою очередь, продуцируют ростовой фактор для звездчатых клеток – PDGF (platelet-derived growth factor). При этом клетки эндотелия капилляров печени тоже продуцируют М-CSF и предоставляют лиганды для Notch-рецепторов клеток Купфера, а это индуцирует в них SPI-C. SPI-C необходим для метаболизма железа (одна из важных функций клеток Купфера). SPI-C индуцирует экспрессию ряда генов, например ферропортина, что позволяет клеткам Купфера экспортировать железо, полученное при фагоцитозе старых эритроцитов, и передавать его на хранение гепатоцитам. Передача сигнала через Notch-

рецептор от эндотелиальных клеток и через VMP от звездчатых индуцирует экспрессию LXR-а в клетках Купфера, отвечающих за метаболизм холестерина. Это индуцирует в них экспрессию липаз и экспортеров и позволяет активно захватывать, метаболизировать и передавать гепатоцитам холестерин [31].

Другой пример: тканевой модуль, связанный с жировой тканью внутренних органов. Долгое время жировая ткань рассматривалась как депо жиров, но оказалось, что она весьма активно участвует в метаболических процессах. В 2010 г. были обнаружены ассоциированные с жировой тканью лимфоидные кластеры FALC, состоящие из ILC2 (до 40%), В1-клеток, небольшого количества Т-клеток и CD11b⁺ миелоидных клеток. ILC2 продуцируют большое количество IL-5, который является главным гомеостатическим фактором для В1-клеток, поддерживающим их выживание и продукцию ими Ат. [44]. Жировые клетки продуцируют IL-33, который индуцирует ILC2 к синтезу IL-5. Также жировые клетки являются источником ретиноевой кислоты, которая индуцирует Мф продуцировать TGFβ, способствующий переключению В1-клеток на синтез IgA-антител. Жировые клетки синтезируют TNF, необходимый для выживания ILC2. Формирующиеся в результате гомеостаза жировой ткани окисленные фосфолипиды и липопротеины низкой плотности обычно поглощают Мф, превращаясь в пенистые клетки, активно продуцирующие TNF и IFNγ. В1-клетки секретируют натуральные IgM, которые связывают окисленные фосфолипиды и липопротеины низкой плотности и ингибируют продукцию TNF в Мф, контролируя воспаление в жировой ткани [45].

Все эти примеры свидетельствуют о том, что в пределах тканевых модулей разные клетки, входящие в них, оказывают гомеостатическую поддержку другим клеткам, составляющим модуль, при этом являясь нишей для этих клеток, а те в благодарность, оказывают нишевую поддержку для первых. Иными словами, в пределах тканевого модуля каждый участник одновременно получает гомеостатическую поддержку от других клеток и сам оказывает гомеостатическую поддержку другим клеткам, входящим в тканевой модуль.

Репопуляция тканерезидентных клеток

Помимо обеспечения гомеостаза своей ниши, ТР-клетки оказываются первой линией защиты, поскольку подавляющее большинство патогенов проникают в организм через барьерные ткани. ТРМф активно фагоцитируют микроорганизмы, хотя и не всегда способны их уничтожить и сами погибают в этой борьбе. При этом выделяются хемокины CCL2 и CCL5, призывающие в зону

воспаления Мо, выделяются провоспалительные цитокины TNF и IL-1β, которые способствуют трансформации Мо в провоспалительные макрофаги, а последние активно помогают справиться с инфекцией. Параллельно происходит запуск адаптивного иммунного ответа, но в данном обзоре мы не будем рассматривать этот процесс. После завершения воспаления происходит заселение ниши ТРМф. Репопуляция ТРМф осуществляется за счет двух конкурирующих механизмов: пролиферация оставшихся ТРМф и дифференцировка из Мо крови. Пролiferация оставшихся ТРМф завершается, когда пул этих клеток восстановлен, и регулируется этот процесс трофическими возможностями ниши, то есть факторы выживания ТРМф, вырабатываемые нишей при недостатке ТРМф, индуцируют их пролиферацию, а при достижении заполнения ниши останавливают эту пролиферацию [48]. Мф, сформированные из мигрировавших в зону воспаления Мо, также пролиферируют, однако такое пополнение за счет провоспалительных Мф неэффективно. Количество рекрутированных в процессе воспаления Мо превышает количество погибших в воспалении ТРМф, однако лишь малая часть этих Мо может прижиться в ткани и постепенно дифференцироваться до уровня ТРМф [49]. По-видимому, оставшиеся ТРМф имеют конкурентное преимущество перед рекрутированными Мо. Установлено, что пролиферация ТРМф начинается быстрее, а Мо нужно сначала дифференцироваться в Мф, экспрессировать характерные для проживания в данной нише молекулы, и только потом пролиферировать. Из-за этой задержки во времени Мф из оставшихся ТР-клеток быстрее заполняют нишу, препятствуя приживлению Мф из Мо [48, 49]. Процессы репопуляции ТРМф в разных тканях демонстрируют общие закономерности [50, 51]. Так, гибель ТРМф индуцирует выделение провоспалительных цитокинов и хемокинов, привлекающих Мо. Приживление Мо осуществляется одной волной в коротком «воспалительном окне» и малоэффективно, лишь малая доля рекрутированных Мо способна трансформироваться в ТРМф, дальнейшая репопуляция рекрутированных Мф осуществляется за счет пролиферации этой малой доли прижившихся Мо. При этом оставшиеся ТРМф активно пролиферируют, конкурируя за нишу и обгоняя по времени рекрутированные Мф. Следовательно, пропорция при репопуляции между потомками оставшихся ТРМф и рекрутированных Мф зависит от степени истощения ТРМф, выраженности воспаления, что, в свою очередь, зависит от типа клеточной смерти ТРМф (апоптоз, некроптоз, пироптоз и т. п.) и трудности достиже-

ния ниши для Мо. Это объясняет, почему гибель ТРМф в процессе гомеостаза не вовлекает Мо в репопуляцию и почему при небольшом воспалении Мо практически не участвуют в репопуляции ТРМф. В то же время становится понятно, почему в кишечнике и в коже достаточно быстро происходит замена ТРМф на Мф из Мо. В этих органах происходит постоянный контакт с обильно представленной микробиотой, что приводит к постоянному низкоуровневому контролируемому состоянию воспаления, которое привлекает Мо. Важно, что такие ТРМф не способны к длительному самоподдержанию и требуют постоянного пополнения из Мо крови. В других сайтах, таких как сердце, почки, поджелудочная железа, где происходит медленное в течении жизни замещение ТРМф на Мф из Мо и нет постоянного контакта с микроорганизмами, низкоуровневое контролируемое воспаление может возникать в результате механического (сердце) или метаболического (поджелудочная железа) стресса [31].

Участие тканерезидентных клеток в репарации тканей

ТРМф экспрессируют рецепторы, контролируемые ряд физических параметров, такие как рН, температура, осмолярность, гипоксия, давление, спектр метаболитов, таких как жирные кислоты, компоненты ВКМ, молекулы, ассоциированные с повреждением клеток, апоптозом. ТРМф способны в ответ на эти сигналы обеспечивать удаление клеточных отходов и погибших клеток, регулировать воспаление, ремоделировать ВКМ и производить факторы роста тканей. Они коммуницируют с клетками тканей, в которых проживают и опосредуют специфические вспомогательные функции. Хорошо известно, что остеокласты – высокоспециализированные многоядерные ТРМф, обитающие в костях, секретируют кислоту и специализированные литические ферменты, например катепсин К, и осуществляют постоянное ремоделирование костной ткани. Остеокласты секретируют инсулиноподобный фактор роста (IGF1) и TGF- β , стимулирующие активность остеобластов, формирующих кость [46, 47].

ТРМф продуцируют различные протеазы, факторы роста и лиганды WNT, осуществляя ремоделирование тканей. Они поддерживают рост эндотелия сосудов, продуцируя факторы роста эндотелия сосудов (VEGF) при регенерации, но могут и ограничивать рост сосудов, например в сетчатке глаза, за счет лигандов WNT. При повреждении тканей ТРМф распознают сигналы опасности, такие как внеклеточный АТФ, низкий уровень рН, мелкие фрагменты ВКМ и вычищают клеточный детрит и гибнущие клетки.

При этом они продуцируют растворимые факторы, стимулирующие местную пролиферацию стромальных клеток и паренхиматозных клеток-предшественников. Например, при повреждении кожи ТРМф синтезируют IGF1 и PDGF, поддерживающие пролиферацию миофибробластов, способствующих закрытию раны. Участие в заживлении ТРМф приводит к нормальной васкуляризации и реэпителизации, тогда как участие Мф, производных из Мо приводит к формированию грубого рубца или фиброзу. Клетки Купфера при повреждении печени секретируют лиганды WNT и факторы роста гепатоцитов, способствуя дифференцировке предшественников в зрелые гепатоциты [47].

Другой пример: тканевой модуль кишечной стенки, включающий ИЛС, эпителиальные клетки, Мф и фибробласты. Эпителиальные клетки и фибробласты синтезируют IL-7 и IL-15, необходимые для выживания ИЛС. При появлении, например в кишечнике, патогенной микрофлоры в ответ на цитокиновые сигналы, поступающие от ТРМф и поврежденных эпителиальных клеток, ИЛС3 продуцирует большое количество IL-22, который способствует пролиферации эпителиальных клеток и продукции ими антимикробных пептидов, уничтожающих патогены. При слишком тесном контакте с микробиотой эпителиальные клетки продуцируют IL-25, на который отвечают ИЛС2. Они продуцируют IL-13, индуцирующий бокаловидные клетки синтезировать больше слизи, создающей прослойку, разделяющую микробиоту и эпителий. Кроме того, ИЛС2 продуцирует амфирегулин, способствующий репарации поврежденных и росту новых эпителиальных клеток, восстанавливающий таким образом разрушенный эпителиальный барьер [40].

Неканонические Т-клетки, такие как $\gamma\delta$ Т-клетки, iNKT- и MAIT-клетки, также вовлечены в репарацию тканей. Так, внутриэпителиальные $\gamma\delta$ Т-клетки в гомеостатических условиях продуцируют фактор роста кератиноцитов (KGF-1) в обмен на IL-15, синтезируемый эпителиальными клетками. При повреждении эпителиального барьера $\gamma\delta$ Т-клетки дополнительно синтезируют факторы роста фибробластов (FGF), IGF1, способствующие закрытию тканевого дефекта, росту фибробластов, эпителиальных клеток, индуцирующие неогенез волосяных фолликулов на коже. MAIT-клетки расположены у базальной мембраны и при повреждении барьерных тканей синтезируют FGF, VEGF и PDGF, способствующие регенерации тканей. Клетки iNKT активно вовлечены в регенерацию печени, синтезируя IL-4 [22].

Заключение

Таким образом, ТР-клетки иммунной системы являются важными игроками, обеспечивающими гомеостаз тканей своего места проживания. Получая информацию и гомеостатические факторы для своего выживания, они экспрессируют тканеспецифичный профиль генов, запечатливающий особенности ниши проживания и сами поддерживают жизнеспособность своей ниши. Вовлеченность клеток различного происхождения в гомеостаз ткани проживания настолько тесный, что трудно выделить, какие клетки являются нишей, а какие – основные. Скорее, клетки, составляющие тканевой модуль являются нишами друг для друга, взаимно поддерживая жизнеспособность друг друга. ТР-клетки им-

мунной системы происходят из эмбриональных кроветворных клеток желточного мешка и плодовой печени и обладают некоторыми признаками «стволовости» – способности к самоподдержанию. В условиях воспаления происходит массивное рекрутирование воспалительных Мо в ткани, которые дифференцируются в Мф, экспрессирующие некоторые тканеспецифичные гены, типичные для ТРМф. По завершении воспаления, Мф из ГСК постепенно исчезают из тканей, однако при массивной гибели ТРМф часть из них может быть заменена на Мф из ГСК. К сожалению, такая замена не вполне равноценна и приводит к формированию грубых рубцов и фиброзированию тканей, тогда как классические ТР-клетки способствуют органичной регенерации поврежденных тканей.

Список литературы / References

1. Топтыгина А.П. Лимфоциты врожденного иммунитета. Неизвестная галактика. //Российский иммунологический журнал, 2014. Т. 8 (17), № 2. С. 121-133. [Toptygina A.P. Innate Lymphoid cells. Unknown galaxy. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2014, Vol. 8, no. 2, pp. 121-133. (In Russ.)]
2. Топтыгина А.П. Роль неканонических Т-клеток в гомеостазе и патологии // Медицинская иммунология, 2024. Т. 26, № 3. С. 301-316. [Toptygina A.P. Role of non-canonical T cells in homeostasis and pathology. *Meditsinskaya Immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2024, Vol. 26, no. 3, pp. 301-316. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-RON-2918.
3. Adler M., Chevan A.R., Medzhitov R. Tissue biology: in search of a new paradigm. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 2023, Vol. 39, pp. 67-89.
4. Ajami B., Bennett J.L., Krieger C., Tetzlaff W., Rossi F.M. Local self-renewal can sustain CNS microglia maintenance and function throughout adult life. *Nat. Neurosci.*, 2007, Vol. 10, pp. 1538-1543.
5. Alliot F., Godin I., Pessac B. Microglia derive from progenitors, originating from yolk sac, and which proliferate in the brain. *Brain Res. Dev.*, 1999, Vol. 117, pp. 145-152.
6. Bain C.C., Bravo-Blass A., Scott C.L., Perdiguero E.G., Geissmann F., Henri S., Malissen B., Osborne L.C., Artis D., Mowat A.M. Constant replenishment from circulating monocytes maintains the macrophage pool in the intestine of adult mice. *Nat. Immunol.*, 2014, Vol. 15, pp. 929-937.
7. Bank U., Deiser K., Plaza-Sirvent C., Osbelt L., Witte A., Knop L., Labrenz R., Jansch R., Richter F., Biswas A., Zenclussen A.C., Vivier E., Romagnani C., Kühn A.A., Dunay I.R., Strowig T., Schmitz I., Schüler T. c-FLIP is crucial for IL-7/IL-15-dependent NKp46(+) ILC development and protection from intestinal inflammation in mice. *Nat. Commun.*, 2020, Vol. 11, no. 1, 1056. doi: 10.1038/s41467-020-14782-3.
8. Benezech C., Luu N.T., Walker J.A., Kruglov A.A., Loo Y., Nakamura K., Zhang Y., Nayar S., Jones L.H., Flores-Langarica A., McIntosh A., Marshall J., Barone F., Besra G., Miles K., Allen J.E., Gray M., Kollias G., Cunningham A.F., Withers D.R., Toellner K.M., Jones N.D., Veldhoen M., Nedospasov S.A., McKenzie A.N.J., Caamaño J.H. Inflammation-induced formation of fat-associated lymphoid clusters. *Nat. Immunol.*, 2015, Vol. 16, pp. 819-828.
9. Bonnardel J., T'Jonck W., Gaublonne D., Browaeys R., Scott C.L., Martens L., Vanneste B., de Prijck S., Nedospasov S.A., Kremer A., Van Hamme E., Borghgraef P., Toussaint W., de Bleser P., Mannaerts I., Beschin A., van Grunsven L.A., Lambrecht B.N., Taghon T., Lippens S., Elewaut D., Saeys Y., Guillems M. Stellate cells, hepatocytes, and endothelial cells imprint the kupffer cell identity on monocytes colonizing the liver macrophage niche. *Immunity*, 2019, Vol. 51, pp. 638-654.
10. Dutta M., Kraus Z.J., Gomez-Rodriguez J., Hwang S.H., Cannons J.L., Cheng J., Lee S.Y., Wiest D.L., Wakeland E.K., Schwartzberg P.L. A role for Ly108 in the induction of promyelocytic zinc finger transcription factor in developing thymocytes. *J. Immunol.*, 2013, Vol. 190, pp. 2121-2128.
11. Ferrer I.R., West H.C., Henderson S., Ushakov D.S., Santos E., Sousa P., Strid J., Chakraverty R., Yates A.J., Bennett C.L. A wave of monocytes is recruited to replenish the long-term Langerhans cell network after immune injury. *Sci. Immunol.*, 2019, Vol. 4, eaax8704. doi: 10.1126/sciimmunol.aax8704.
12. Garner L. C., Klenerman P., Provine N.M. Insights into mucosal-associated invariant t cell biology from studies of invariant natural killer T cells. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 1478. doi: 10.3389/fimmu.2018.01478.

13. Ghaedi M., Shen Z.Y., Orangi M., Martinez-Gonzalez I., Wei L., Lu X., Das A., Heravi-Moussavi A., Marra M.A., Bhandoola A., Takei F. Single-cell analysis of ROR α tracer mouse lung reveals ILC progenitors and effector ILC2 subsets. *J. Exp. Med.*, 2020, Vol. 217, no. 3, jem.20182293. doi: 10.1084/jem.20182293.
14. Ghosn E.E., Yamamoto R., Hamanaka S., Yang Y., Herzenberg L.A., Nakauchi H., Herzenberg L.A. Distinct B-cell lineage commitment distinguishes adult bone marrow hematopoietic stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2012, Vol. 109, pp. 5394-5398.
15. Ginhoux F., Greter M., Leboeuf M., Nandi S., See P., Gokhan S., Mehler M.F., Conway S.J., Ng L.G., Stanley E.R., Samokhvalov I.M., Merad M. Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages. *Science*, 2010, Vol. 330, pp. 841-845.
16. Ginhoux F., Williams M. Tissue-resident macrophage ontogeny and homeostasis. *Immunity*, 2016, Vol. 44, pp. 439-449.
17. Ginhoux F., Schultze J.L., Murray P.J., Ochando J., Biswas S.K. New insights into the multidimensional concept of macrophage ontogeny, activation and function. *Nat. Immunol.*, 2015, Vol. 17, pp. 34-40.
18. Gordy L.E., Bezbradica J.S., Flyak A.I., Spencer C.T., Dunkle A., Sun J., Stanic I.K., Boothby M.R., He Y.-W., Zhao Z., van Kaer L., Joyce S. IL-15 regulates homeostasis and terminal maturation of NKT cells. *J Immunol.*, 2011, Vol. 187, no. 12, pp. 6335-6345.
19. Williams M., De Kleer I., Henri S., Post S., Vanhoutte L., De Prijck S., Deswarte K., Malissen B., Hammad H., Lambrecht B.N. Alveolar macrophages develop from fetal monocytes that differentiate into long-lived cells in the week of life via GM-CSF. *J. Exp. Med.* 2013, Vol. 210, pp. 1977-1992.
20. Williams M., Thierry G.R., Bonnardel J., Bajenoff M. Establishment and maintenance of the macrophage niche. *Immunity*, 2020, Vol. 52, pp. 434-451.
21. Haas J.D., Ravens S., Duber S., Sandrock I., Oberdorfer L., Kashani E., Chennupati V., Fohse L., Naumann R., Weiss S., Krueger A., Förster R, Prinz I. Development of interleukin-17-producing $\gamma\delta$ T cells is restricted to a functional embryonic wave. *Immunity*, 2012, Vol. 37, pp. 48-59.
22. Hardy R.R., Hayakawa K. A developmental switch in B lymphopoiesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991, Vol. 88, pp. 11550-11554.
23. Hoeffel G., Ginhoux F. Ontogeny of tissue-resident macrophages. *Front. Immunol.*, 2015, Vol. 6, 486. doi: 10.3389/fimmu.2015.00486.
24. Hoeffel G., Wang Y., Greter M., See P., Teo P., Malleret B., Leboeuf M., Low D., Oller G., Almeida F., Choy S.H., Grisotto M., Renia L., Conway S.J., Stanley E.R., Chan J.K., Ng L.G., Samokhvalov I.M., Merad M., Ginhoux F. Adult Langerhans cells derive predominantly from embryonic fetal liver monocytes with a minor contribution of yolk sac-derived macrophages. *J. Exp. Med.*, 2012, Vol. 209, pp 1167-1181.
25. Jagannathan-Bogdan M., Zon L.I. Hematopoiesis. *Development*, 2013, Vol. 140, pp. 2463-2467.
26. Koay H.-F., Godfrey D.I., Pellicci D.G. Development of mucosal-associated invariant T cells. *Immunol. Cell Biol.*, 2018, Vol. 96, no. 6, pp. 598-606.
27. Kristiansen T.A., Jaensson Gyllenback E., Zriwil A., Bjorklund T., Daniel J.A., Sitnicka E., Soneji S., Bryder D., Yuan J. Cellular barcoding links B-1a B cell potential to a fetal hematopoietic stem cell state at the single-cell level. *Immunity*, 2016, Vol. 45, pp. 346-357.
28. Krovi S.H., Gapin L. Invariant natural killer t cell subsets – more than just developmental intermediates. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 1393. doi: 10.3389/fimmu.2018.01393.
29. Lazarov T., Juarez-Carreño S., Cox N., Geissmann F. Physiology and diseases of tissue-resident macrophages. *Nature*, 2023, Vol. 618, no. 7966, pp. 698-707.
30. Liu C., Gong Y., Zhang H., Yang H., Zeng Y., Bian Z., Xin Q., Bai Z., Zhang M., He J., Yan J., Zhou J., Li Z., Ni Y., Wen A., Lan Y., Hu H., Liu B. Delineating spatiotemporal and hierarchical development of human fetal innate lymphoid cells. *Cell Res.*, 2021, Vol. 31, pp. 1106-1122.
31. Liu H., Leo C., Chen X., Wong B.R., Williams L.T., Lin H., He X. The mechanism of shared but distinct CSF-1R signaling by the non-homologous cytokines IL-34 and CSF-1. *Biochim. Biophys. Acta*, 2012, Vol. 1824, pp. 938-945.
32. Machiels B., Dourcy M., Xiao X., Javaux J., Mesnil C., Sabatel C., Des mecht D., Lallemand F, Martinive P, Hammad H., Williams M., Dewals B., Vanderplasschen A., Lambrecht B.N., Bureau F, Gillet L. A gamma herpesvirus provides protection against allergic asthma by inducing the replacement of resident alveolar macrophages with regulatory monocytes. *Nat. Immunol.*, 2017, Vol. 18, pp. 1310-1320.
33. Mattos M.S., Vandendriessche S., Waisman A., Marques P.E. The immunology of B-1 cells: from development to aging. *Immun Ageing*, 2024, Vol. 21, 54. doi: 10.1186/s12979-024-00455-y.
34. Meher A.K., McNamara C.A. B-1 lymphocytes in adipose tissue as innate modulators of inflammation linked to cardiometabolic disease. *Immunol. Rev.*, 2024, Vol. 324, no. 1, pp. 95-103.
35. Moro K., Yamada T., Tanabe M., Takeuchi T., Ikawa T., Kawamoto H., Furusawa J., Ohtani M., Fujii H., Koyasu S. Innate production of T(H)2 cytokines by adipose tissue-associated c-kit(+)/Sca-1(+) lymphoid cells. *Nature*, 2010, Vol. 463, no. 7280, pp. 540-544.
36. Muñoz-García J., Cochonneau D., Télétchéa S., Moranton E., Lanoe D., Brion R., Lézot F., Heymann M.F., Heymann D. The twin cytokines interleukin-34 and CSF-1: masterful conductors of macrophage homeostasis. *Theranostics*, 2021, Vol. 11, no. 4, pp. 1568-1593.

37. Nandi M., Moyo M.M., Orkhis S., Mobulakani J.M.F., Limoges M.A., Rexhepi F., Mayhue M., Cayarga A.A., Marrero G.C., Ilangumaran S., Menendez A., Ramanathan S. IL-15 α -Independent IL-15 Signaling in Non-NK Cell-Derived IFN γ driven control of listeria monocytogenes *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 12, 793918. doi: 10.3389/fimmu.2021.793918.
38. Pridans C., Raper A., Davis G.M., Alves J., Sauter K.A., Lefevre L., Regan T., Meek S., Sutherland L., Thomson A.J., Clohisey S., Bush S.J., Rojo R., Lisowski Z.M., Wallace R., Grabert K., Upton K.R., Tsai Y.T., Brown D., Smith L.B., Summers K.M., Mabbott N.A., Piccardo P., Cheeseman M.T., Burdon T., Hume D.A. Pleiotropic impacts of macrophage and microglial deficiency on development in rats with targeted mutation of the Csf1r locus. *J. Immunol.*, 2018, Vol. 201, pp. 2683-2699.
39. Ramond C., Berthault C., Burlen-Defranoux O., de Sousa A.P., Guy-Grand D., Vieira P., Pereira P., Cumano A. Two waves of distinct hematopoietic progenitor cells colonize the fetal thymus. *Nat. Immunol.*, 2014, Vol. 15, pp. 27-35.
40. Sawai C.M., Babovic S., Upadhaya S., Knapp D.J., Lavin Y., Lau C.M., Goloborodko A., Feng J., Fujisaki J., Ding L., Mirny L.A., Merad M., Eaves C.J., Reizis B. Hematopoietic stem cells are the major source of multilineage hematopoiesis in adult animals. *Immunity*, 2016, Vol. 45, pp. 597-609.
41. Scott C.L., Zheng F., de Baetselier P., Martens L., Saeys Y., de Prijck S., Lippens S., Abels C., Schoonooghe S., Raes G., Devoogdt N., Lambrecht B.N., Beschin A., Guillemin M. Bone marrow derived monocytes give rise to self-renewing and fully differentiated Kupffer cells. *Nat. Commun.*, 2016, Vol. 7, 10321. doi: 10.1038/ncomms10321.
42. Simic M., Manosalva I., Spinelli L., Gentek R., Shayan R.R., Siret C., Girard-Madoux M., Wang S., de Fabritus L., Verschoor J., Kerdiles Y.M., Bajenoff M., Stumm R., Golub R., van de Pavert S.A. Distinct waves from the hemogenic endothelium give rise to layered lymphoid tissue inducer cell ontogeny. *Cell Rep.*, 2020, Vol. 32, 108004. doi: 10.1016/j.celrep.2020.108004.
43. Stehle C., Rückert T., Fiancette R., Gajdasik D.W., Willis C., Ulbricht C., Durek P., Mashreghi M.F., Finke D., Hauser A.E., Withers D.R., Chang H.D., Zimmermann J., Romagnani C. T-bet and ROR α control lymph node formation by regulating embryonic innate lymphoid cell differentiation. *Nat. Immunol.*, 2021, Vol. 22, pp. 1231-1244.
44. Webster K.E., Kim H.O., Kyparissoudis K., Corpuz T.M., Pinget G.V., Uldrich A.P., Brink R., Belz G.T., Cho J.H., Godfrey D.I., Sprent J. IL-17-producing NKT cells depend exclusively on IL-7 for homeostasis and survival. *Mucosal Immunol.*, 2014, Vol. 7, no. 5, pp. 1058-1067.
45. Winer H., Rodrigues G.O.L., Hixon J.A., Aiello F.B., Hsu T.C., Wachter B.T., Li W., Durum S.K. IL-7. Comprehensive review. *Cytokine*, 2022, Vol. 160, 156049. doi: 10.1016/j.cyto.2022.156049.
46. Xian L., Wu X., Pang L., Lou M., Rosen C.J., Qiu T., Crane J., Frassica F., Zhang L., Rodriguez J.P., Jia X., Yakar S., Xuan S., Efstratiadis A., Wan M., Cao X. Matrix IGF-1 maintains bone mass by activation of mTOR in mesenchymal stem cells. *Nat. Med.*, 2012, Vol. 18, pp. 1095-1101.
47. Xu W., Cherrier D.E., Chea S., Vosshenrich C., Serafini N., Petit M., Liu P., Golub R., di Santo J.P. An Id2RFP-reporter mouse redefines innate lymphoid cell precursor potentials. *Immunity*, 2019, Vol. 50, pp. 1054-1068.e3.
48. Yao G.Q., Troiano N., Simpson C.A., Insogna K.L. Selective deletion of the soluble Colony-Stimulating Factor 1 isoform in vivo prevents estrogen-deficiency bone loss in mice. *Bone Res.*, 2017, Vol. 5, 170. doi: 10.1038/boneres.2017.22.
49. Yoshimoto M. The ontogeny of murine B-1a cells. *Int. J. Hematol.*, 2020, Vol. 11, no. 5, pp. 622-627.
50. Zeis P., Lian M., Fan X., Herman J.S., Hernandez D.C., Gentek R., Elias S., Symowski C., Knöpper K., Peltokangas N., Friedrich C., Doucet-Ladeveze R., Kabat A.M., Locksley R.M., Voehringer D., Bajenoff M., Rudensky A.Y., Romagnani C., Grün D., Gasteiger G. In situ maturation and tissue adaptation of type 2 innate lymphoid cell progenitors. *Immunity*, 2020, Vol. 53, pp. 775-792.e9.
51. Zhu Q., Gao P., Tober J., Bennett L., Chen C., Uzun Y., Li Y., Howell E.D., Mumau M., Yu W., He B., Speck N.A., Tan K. Developmental trajectory of prehematopoietic stem cell formation from endothelium. *Blood*, 2020, Vol. 136, pp. 845-856.

Авторы:

Топтыгина А.П. — д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель лаборатории цитокинов ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора; профессор кафедры иммунологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Authors:

Toptygina A.P., PhD, MD (Medicine), Head Researcher, Head of the Laboratory of Cytokines, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology; Professor, Department of Immunology, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Поступила 01.12.2024
Принята к печати 23.03.2025

Received 01.12.2024
Accepted 23.03.2025

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ ИНГИБИТОРОВ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК

Загидуллина Э.Р., Калиберденко В.Б., Кулиева Э.Р., Бетер В.С.,
Пронькина Т.С., Кушнер В.А., Таран В.В.

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Резюме. Цель работы – анализ нежелательных реакций, связанных с применением ингибиторов иммунных контрольных точек в качестве противоопухолевой терапии. Литературный обзор включает в себя анализ научных работ из баз данных PubMed, Embase, eLIBRARY, «КиберЛенинка» и Web of Science, CNKI и MEDLINE. Ключевые слова: «ингибиторы иммунных контрольных точек», «иммуноопосредованные нежелательные явления», «иммунные контрольные точки», «противоопухолевая терапия», «иммунная система», «побочные явления». Открытие иммунных контрольных точек (ИКТ) и последующая разработка соответствующих ингибиторов за последнее десятилетие стали революционными прорывами в области лечения рака. ИКТ открыли новую эпоху противоопухолевой терапии и действительно улучшили прогноз онкологических больных. Противоопухолевое действие ингибиторов ИКТ основано на блокаде сигнальных путей CTLA-4 и PD-1/PD-L1 и усилении противоопухолевой активности лимфоцитов. Однако ингибирование ИКТ может провоцировать нарушение регуляции иммунных ответов и появление нового вида нежелательных реакций, связанных с изменением активности иммунокомпетентных клеток в организме – побочные явления, связанные с иммунитетом (IrAEs). Наиболее частыми являются кожные, гепатобилиарные и эндокринные побочные явления. Стоит отметить, что частота возникновения нежелательных явлений в сердечно-сосудистой и нервной системах невелика от общего числа случаев, но последствия приводят к инвалидизации пациентов и часто летальны. В настоящее время для лечения нежелательных явлений в основном используются гормональные препараты, иммунодепрессанты и антагонисты цитокинов. Однако эти методы лечения могут вызывать подавление иммунной системы у пациентов, тем самым ослабляя их противоопухолевый иммунный ответ. На данный момент остается много нерешенных проблем, связанных с иммуноопосредованными нежелательными явлениями, таких как неясные механизмы и биомаркеры, способы более раннего выявления иммуноопосредованных нежелательных явлений и разработка более совершенных индивидуальных методов лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений. Исследователи полагают, что при более широком применении иммунотерапии и более глубоком изучении ингибиторов ИКТ и связанных с ними побочных иммунных реакций вышеуказанные проблемы могут быть решены, что сможет в полной мере реализовать потенциал ИКТ

Адрес для переписки:

Загидуллина Эмилия Рафилевна
Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский
институт имени С.И. Георгиевского
295051, Россия, Республика Крым, г. Симферополь,
бул. Ленина, 5/7.
Тел.: 8 (978) 223-90-66.
E-mail: m.igarasi@yandex.ru

Address for correspondence:

Emiliya R. Zagidullina
S. Georgievsky Medical Institute
5/7 Lenin Blvd
Simferopol, Republic of Crimea
295051 Russian Federation
Phone: +7 (978) 223-90-66.
E-mail: m.igarasi@yandex.ru

Образец цитирования:

Э.Р. Загидуллина, В.Б. Калиберденко, Э.Р. Кулиева,
В.С. Бетер, Т.С. Пронькина, В.А. Кушнер, В.В. Таран
«Побочные реакции ингибиторов иммунных
контрольных точек» // Медицинская иммунология,
2025. Т. 27, № 3. С. 485-500.
doi: 10.15789/1563-0625-ARO-3191

© Загидуллина Э.Р. и соавт., 2025
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

E.R. Zagidullina, V.B. Kaliberdenko, E.R. Kulieva, V.S. Beter,
T.S. Pronkina, V.A. Kushner, V.V. Taran "Adverse reactions
of immune checkpoint inhibitors", Medical Immunology
(Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2025, Vol. 27, no. 3,
pp. 485-500.
doi: 10.15789/1563-0625-ARO-3191

© Zagidullina E. R. et al., 2025
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-ARO-3191

в борьбе с раком и улучшить результаты лечения пациентов. Соответственно, тема как никогда актуальна и требует пристального внимания со стороны практикующих врачей и ученых.

Ключевые слова: ингибиторы иммунных контрольных точек, иммуноопосредованные нежелательные явления, иммунные контрольные точки, противоопухолевая терапия, иммунная система, побочные явления

ADVERSE REACTIONS OF IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS

Zagidullina E.R., Kaliberdenko V.B., Kulieva E.R., Beter V.S.,
Pronkina T.S., Kushner V.A., Taran V.V.

S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Abstract. Our objective was to consider the adverse reactions associated with usage of immune checkpoint inhibitors (ICI). The literature review includes a search for scientific papers from the databases PubMed, Embase, eLibrary, CyberLeninka and Web of Science, CNKI and MEDLINE by the following keywords: “immune checkpoint inhibitors”, “immune-mediated adverse events”, “immune checkpoints”, “antitumor therapy”, “immune system”, “side effects”. Over the past decade, the discovery of immune checkpoints followed by development of appropriate inhibitors have provided breakthrough advances in cancer treatment. The ICI-based therapy has opened a new era of antitumor treatment and has really improved clinical prognosis in the cancer patients. The antitumor effect of ICI is based on the blockade of CTLA-4 and PD-1/PD-L1 signaling pathways, thus promoting antitumor activity of lymphocytes. However, inhibition of immune checkpoints may also provoke dysregulation of immune responses and appearance of a new type of adverse reactions associated with changed activity of immunocompetent cells in the host organism, i.e., immune-related side effects (irAEs). The most common side effects concern skin, hepatobiliary, and endocrine systems. Of note, the frequency of adverse events affecting cardiovascular and nervous systems is relatively low among total number of cases, but the consequences lead to disability of patients and are often fatal. Currently, hormonal drugs, immunosuppressants, and cytokine antagonists are mainly used to treat adverse events of ICI. However, these treatments may cause suppression of the immune system in patients, thereby weakening their antitumor immune response. There are still many unresolved issues related to irAEs, such as unclear mechanisms and biomarkers, tools for early detection of these adverse events, and development of more advanced individual treatments for such complications. The researchers believe that the above problems can be solved with wider use of immunotherapy, deeper studies on ICI and related adverse immune reactions, thus enabling full-scale implementation of ICI potential in anticancer therapy and improving clinical outcomes. Accordingly, the topic is quite relevant and requires close attention from practitioners and scientists.

Keywords: immune checkpoint inhibitors, adverse events, immune-mediated, antitumor therapy, immune system

Введение

Внедрение новых методов иммунотерапии рака для лечения метастатического рака и адьювантной терапии первичного заболевания с высоким риском развития метастазов позволило добиться долгосрочных, потенциально излечивающих результатов у некоторых групп пациентов с раком. Ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ) — это антитела, предназначенные для блокирования ключевых регуляторных сигналов, которые подавляют иммунный ответ, противодействуя иммуносупрессии в микроокружении опухоли и тем самым позволяя Т-клеткам, реа-

гирующим на опухоль, оказывать эффективное противораковое воздействие.

Как и при любом методе лечения, лечение ИКТ может привести к побочным явлениям (АЕ). АЕ, связанные с иммунологическим механизмом действия иммунотерапии, обычно называются АЕ, связанными с иммунитетом (ИРАЕ). АЕ, включая ИРАЕ, классифицируются в соответствии со стандартной шкалой тяжести, такой как «Общие терминологические критерии для нежелательных явлений» (СТСАЕ v. 5.0) [17]. Систематический обзор показал, что у пациентов, получавших ингибиторы PD-(L)1, частота развития нежелательных явлений, связанных с имму-

нотерапией, составила 74% (14% с 3-й степенью тяжести и выше), у пациентов, получавших ингибиторы CTLA-4, – 89% (34% с 3-й степенью тяжести и выше), а у пациентов, получавших комбинированные ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, – 90% (55% с 3-й степенью тяжести и выше) [3, 33, 34]. Важно отметить, что проявления распространенных нежелательных явлений, связанных с иммунотерапией (например, тиреоидит, дерматит и т. д.), отличаются от нежелательных явлений, связанных с химиотерапией. Кроме того, время возникновения нежелательных явлений, связанных с иммунотерапией, гораздо менее предсказуемо, и они могут возникать и сохраняться в течение длительного времени после прекращения лечения. Разница в ожидаемой частоте нежелательных явлений между иммунотерапией и химиотерапией или другими методами лечения обычно объясняется уникальным механизмом действия ингибиторов контрольных точек иммунного ответа [3, 48].

Механизмы и типичные лекарственные средства

В большинстве случаев иммунная система уничтожает атипичные клетки на ранних стадиях лечения. Кроме того, атипичные клетки могут избегать воздействия иммунной системы, что, в свою очередь, приводит к прогрессированию заболевания [48]. ИКТ – это один из механизмов, с помощью которого они маскируются в организме. Это негативный регулятор иммунной системы, обеспечивающий ауто толерантность, предотвращающий аутоиммунные реакции и защищающий ткани от иммунных атак [106]. Этот механизм часто используется опухолевыми клетками для уклонения от иммунного надзора [110], что также можно рассматривать как ограничительный и подавляющий путь в иммунной системе, который может стимулировать работу регуляторных иммунных клеток и вырабатывать иммуносупрессивные цитокины и хемокины.

Т-лимфоциты (также называемые Т-клетками) являются основой клеточно-опосредованного иммунитета. Активированные Т-клетки могут выделять большое количество цитокинов для усиления ИКТ [19, 96]. Опухолевые клетки подавляют активацию Т-клеток, активируя определенные белки ИКТ, что приводит к усилению иммунной резистентности опухолевых клеток [51]. На данный момент выявленные ИКТ в основном включают в себя белок программируемой смерти-1 (PD-1) и его лиганд-1 (лиганд программируемой смерти 1, PD-L1), цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген-4 (CTLA-4) и ген активации лимфоцитов-3 (LAG-3). К другим контрольным точкам относятся Т-клеточный иммуноглобулин и муцин-содержащий белок-3 (TIM-3), CD47, Т-клеточный иммуноглобулин

и белок с доменом ITIM (TIGIT) и V-домен Ig, подавляющий активацию Т-клеток (VISTA) [59]. PD-1 относится к семейству CD28 и является коингибирующим трансмембранным белком, экспрессируемым на антиген-стимулированных Т- и В-лимфоцитах, естественных киллерных клетках (NK) и миелосупрессивных дендритных клетках (MDSC). После связывания с соответствующими лигандами они могут снижать реакцию Т-клеток на сигналы стимуляции Т-клеточных рецепторов (TCR) и регулировать интенсивность иммунного ответа [5, 97].

Современные исследования лигандов PD-1 в основном сосредоточены на PD-L1, поскольку роль PD-L2 в иммуносупрессии опухолей неоднозначна. PD-L1 может экспрессироваться опухолевыми клетками, эпителиальными клетками, дендритными клетками, макрофагами, фибробластами и истощенными Т-клетками, а на интенсивность его экспрессии влияют цитокины (например, IFN γ) и канцерогенные факторы. Когда PD-L1 связывается с PD-1, сигнальные пути PI3K-AKT и Ras-Raf-MEK-ERK подавляются, тем самым препятствуя пролиферации и дифференцировке эффекторных Т-клеток [41, 49, 77].

CTLA-4 – это трансмембранный гликопротеин I типа из суперсемейства иммуноглобулинов, который активно экспрессируется в опухолевых тканях, обычно присутствует в цитоплазме CD4⁺ и CD8⁺Т-клеток и считается негативным регулятором противоопухолевого иммунитета. Он может быть индуцирован на поверхности клетки, связываться с CD80 (B7-1) и CD86 (B7-2) на поверхности антигенпрезентирующих клеток (АПК) и обладает более высоким сродством, чем костимулирующая молекула CD28 Т-клеток, тем самым подавляя активность цитотоксических Т-клеток и усиливая иммуносупрессивную активность регуляторных Т-клеток (Treg), вызывая иммунную неуязвимость опухолевых клеток [86, 102].

LAG-3 – это трансмембранный белок, который может конститутивно экспрессироваться или индуцироваться в различных иммунных клетках, таких как CD4/CD8 и Т-клетки, естественные киллерные (NK) клетки, инвариантные NK-Т-клетки, плазматоподобные дендритные клетки (pDC) и В-клетки. Он часто экспрессируется совместно с другими контрольными точками, такими как PD-1 и CTLA-4. Его внеклеточный домен, состоящий из 4 иммуноглобулинов, на 20% идентичен аминокислотному составу CD4, и только геномные участки, кодирующие внутриклеточные области, различаются [70]. Связывание LAG-3 с его лигандом может препятствовать противоопухолевому клеточному

иммунитету, что приводит к уклонению опухоли от иммунного ответа [15].

Молекулы МНС II считаются каноническим лигандом LAG-3 [15, 35, 55], но позже были обнаружены и другие лиганды, такие как фибриноген-подобный белок-1 [71], лектин эндотелиальных клеток синусоидов печени [111], галектин-3 [44] и α -синуклеин [58]. Экспрессия LAG-3 положительно коррелировала с экспрессией почти всех генов, связанных с МНС, при различных видах рака.

В настоящее время другие ИКТ, в том числе TIM-3, CD47, TIGIT и VISTA, активно изучаются и разрабатываются для клинических испытаний. Связываясь со своим типичным лигандом галектином-9 (Gal-9), TIM-3 может вызывать дисфункцию и истощение TIM-3⁺T-клеток. Доклинические исследования показали, что терапия против TIM-3 оказывает противоопухолевый эффект на различных моделях мышей [42]. CD47 сверхэкспрессируется во многих типах солидных опухолей и гематологических злокачественных новообразованиях, ускользая от надзора макрофагов за счет взаимодействия с регуляторным белком α (SIRP α) и подавляя опосредованный макрофагами клиренс опухолевых клеток. В доклинических исследованиях антитела к CD47 продемонстрировали противоопухолевую активность при различных злокачественных новообразованиях. TIGIT в основном экспрессируется в T-клетках и NK-клетках и подавляет противоопухолевую активность за счет связывания с CD155. VISTA имеет общую гомологию с PD-L1 и PD-L2 и высоко экспрессируется в миелоидных клетках-супрессорах и иммунных клетках. При связывании с V-set и иммуноглобулиновым доменом, содержащим VSIG3, и лигандом-1 гликопротеина P-селектина (PSGL-1) VISTA оказывает ингибирующее действие на T-клетки.

Блокада ИКТ предназначена для того, чтобы препятствовать ингибирующим механизмам, которые естественным образом ограничивают реактивность T-клеток, тем самым снимая естественные ограничения на активацию и поддержание эффекторной функции T-клеток [32]. Благодаря глубокому изучению механизма ИКТ ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, такие как CTLA-4 и PD-1/PD-L1, продемонстрировали хорошую противоопухолевую активность при лечении злокачественных опухолей, таких как уротелиальная карцинома, почечно-клеточная карцинома, меланома, немелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак и лимфома Ходжкина, и получили широкое применение в клинической практике [79].

Наиболее часто используемые ингибиторы ИКТ во всем мире делятся на три основные

категории: 1) моноклональные антитела против PD-1/PD-L1, такие как ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб и цемиплимаб; 2) моноклональные антитела против CTLA-4, такие как ипилимумаб и тремелимумаб; 3) комбинированные ингибиторы PD-1 и CTLA-4, такие как ниволумаб в сочетании с ипилимумабом. Эти препараты широко используются при лечении различных злокачественных новообразований и стали горячей темой исследований в области иммунотерапии рака.

Механизмы irAE, связанные с ИКТ

Очевидно, что у irAE есть несколько общих черт с аутоиммунными заболеваниями. В связи с этим множество клинических случаев продемонстрировали, что ИКТ могут вызывать значительные аутоиммунные реакции, схожие с теми, что проявляются при аутоиммунных заболеваниях. Это означает, что irAE могут представлять собой субклинические аутоиммунные реакции у части пациентов. Точный патофизиологический механизм irAE остается неясным. В настоящее время считается, что иммуноопосредованные аллергические реакции связаны с изменениями в работе иммунной системы организма, в основном с нарушением аутоиммунной толерантности или повышением чувствительности организма к распознаванию антигенов и атакой на собственные ткани [30]. Для объяснения возникновения иммуноопосредованных аллергических реакций было предложено множество механизмов, таких как выработка аутоантител, инфильтрация T-клетками и опосредование воспалительными цитокинами, такими как IL.

Аутореактивные T-клетки

Баланс между иммунной активацией и иммунной толерантностью поддерживает нормальную функцию иммунной регуляции в организме, которая достигается за счет костимулирующего пути реактивных T-клеток. Иммунная толерантность может подавлять активацию аутоиммунных T-клеток, играя роль в регулировании силы иммунной системы. Ингибирующие костимулирующие молекулы на наивных T-клетках могут регулировать баланс между активацией T-клеток, толерантностью и иммуноопосредованным повреждением тканей, связываясь со своим лигандом.

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа могут способствовать активации и пролиферации T-клеток и устранять функцию T-регуляторных клеток, которые играют важнейшую роль в поддержании иммунной толерантности. Количество T-регуляторных клеток отрицательно коррелирует с возникновением иммуноопосредованных нежелательных явлений [3, 18]. Ингибиторы контрольных точек им-

мунного ответа подавляют молекулы ИКТ, чтобы предотвратить иммунную экспансию опухолевых клеток, и нарушают периферическую толерантность Т-клеток по тому же механизму, что приводит к быстрой диверсификации и клональной экспансии токсичных клеток, а также к высокому уровню воспаления и аутоиммунитета [24].

Таким образом, органы, которые в значительной степени полагаются на периферическую Т-клеточную толерантность для поддержания иммунного гомеостаза, являются наиболее распространенными местами возникновения *igAE*, например, кожа и толстая кишка. Недавно группа ученых под руководством Аарона М. Ньюмана из Стэнфордского университета и Ааделя А. Чаудхури из Медицинской школы Вашингтонского университета обнаружила корреляцию между высоким уровнем Т-клеток памяти CD4 (TEM) в крови и развитием тяжелых *igAE*. Их исследование предполагает, что активированные Т-клетки памяти CD4 могут быть причиной тяжелой токсичности ИКТ. Кроме того, исследователи обнаружили, что у пациентов, у которых наблюдались тяжелые побочные эффекты, клональное разнообразие TCR в активированных CD4-клетках TEM было значительно выше, в то время как в других субпопуляциях Т-клеток эта корреляция была слабой или отсутствовала [27]. Это также связано с типом ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, и ингибиторы CTLA-4 и PD-1 усиливают активацию и пролиферацию Т-клеток и подавляют функцию Т-регуляторных клеток, которые играют важнейшую роль в поддержании иммунной толерантности. Существует отрицательная корреляция между количеством Т-регуляторных клеток и возникновением нежелательных явлений, связанных с иммунотерапией. Нормальные ткани, которые имеют общие антигены с опухолевыми тканями, также подвержены атаке Т-клеток. Ингибирование CTLA-4 приводит к усилению праймирования и активации антиген-специфичных Т-клеток, которые могут атаковать как злокачественные, так и доброкачественные ткани [2]. У пациентов, которые хорошо реагировали на ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, была более высокая доля Т-лимфоцитов памяти CD45RO⁺CD8⁺ и регуляторных Т-лимфоцитов. Увеличение доли Т-лимфоцитов CD4⁺ и CD8⁺ во время лечения также было связано с хорошим прогнозом, возможно, потому, что доля этих Т-лимфоцитов в крови влияет на противоопухолевый иммунный ответ [61].

Аутореактивные В-клетки

Увеличивается активация самореактивных В-клеток и выработка собственных антител, которые могут быть вновь сгенерированы или по-

лучены из ранее существовавших собственных антител. Эти антитела могут связываться с антигенами-мишенями и вызывать повреждения, такие как запуск классической каскадной реакции комплемента.

Вовлечение В-лимфоцитов было подтверждено другим исследованием, которое показало, что у 19,2% пациентов, у которых были отрицательные множественные антитела до лечения ИКТ, после лечения развились аутоиммунные антитела. Наиболее распространенными были ТРОAb и антитела к тиреоглобулину (TgAb) [9].

Цитокины

Многочисленные цитокины, такие как интерлейкины, фактор некроза опухоли и интерфероны, стали неотъемлемой частью иммунологии опухолей. У пациентов с *igAE* определенные цитокины претерпевают значительные изменения до и после лечения, которые могут быть сигнальными молекулами, частично усиливаемыми иммунной системой, и играть определенную роль у пациентов с побочными явлениями, связанными с иммунитетом.

Высвобождение медиаторов воспаления иммунными клетками может привести к иммуноопосредованному повреждению тканей с анатомической предрасположенностью, что позволяет предположить, что тканеспецифические или общие уровни цитокинов могут играть роль в патогенезе *igAE* [112]. Эти цитокины могут связываться с иммунными клетками и активировать внутриклеточные сигнальные пути (такие как JAK-STAT и PI3K-AKT-mTOR), что приводит к нарушению регуляции провоспалительных реакций. Также есть доказательства того, что более низкие исходные уровни IL-6 значительно связаны с развитием *igAE* [8]. Кроме того, улучшение состояния пациентов с *igAE* с помощью ингибиторов TNF также позволяет предположить, что этот механизм связан с воспалительными факторами [10]. Микробиота играет важную роль в развитии иммуноопосредованных нежелательных явлений, способствуя выработке провоспалительных или противовоспалительных цитокинов, которые усиливаются после лечения ингибиторами контрольных точек иммунного ответа [82]. Ингибирование контрольных точек иммунного ответа для высвобождения специфических для симбионтов воспалительных Т-клеточных реакций было продемонстрировано на мышинной модели кожных иммуноопосредованных нежелательных явлений, вызванных комменсальными бактериями. Эти аномальные реакции зависят от специфических для симбионтов Т-клеток, которые вырабатывают IL-17 и вызывают патологическое воспаление кожи, наблюдаемое у пациентов, получающих ингибиторы контрольных

точек иммунного ответа. Важно отметить, что аномальные Т-клеточные реакции, вызываемые ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, достаточны для сохранения воспалительной реакции памяти на микробиоту в течение нескольких месяцев после прекращения лечения [104].

Распространенные irAE

При irAE поражаются различные системы органов, в основном кожа, пищеварительная, эндокринная и дыхательная системы. В редких случаях наблюдается токсическое воздействие на нервную систему и сердце.

Кожные проявления

Кожные побочные эффекты, связанные с иммунитетом (irCAE), являются наиболее распространенными и обычно возникают в первую очередь. Наиболее распространенными типами являются пятнисто-папулезная сыпь (ППС), зуд и лихеноидный дерматит [29]. Наиболее распространенными из них являются экзематозные, морбиллиформные и лихеноидные дерматозы, а также витилиго и зуд. Менее частые побочные явления включали псориазоподобные кожные заболевания, буллезные заболевания и тяжелые кожные побочные эффекты, включая синдром Стивенса Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственные реакции с эозинофилией и конституциональные симптомы. Из-за иммунного механизма ИКТ существует множество ревматических побочных эффектов с кожными проявлениями, таких как склеродермия, дерматомиозит, кожная красная волчанка и различные васкулиты [66, 72]. Частота кожных побочных эффектов была выше при использовании антител CTLA-4 (34-42%), чем при использовании антител PD-1 (44-59%) при монотерапии, но выше всего при комбинированной терапии (59-72%) [16, 88]. Сыпь и зуд чаще наблюдались при применении анти-CTLA-4, в то время как витилиго чаще наблюдалось при применении анти-PD-1. У некоторых пациентов с уже имеющимися кожными аутоиммунными заболеваниями (например, пузырьчаткой, псориазом, волчанкой) частота нежелательных явлений, связанных с иммунотерапией, выше. Макулопапулезная сыпь возникает у 60% пациентов, получающих ингибиторы CTLA-4, у 24% пациентов, получающих анти-PD-1, и может быть предвестником других побочных кожных эффектов [56]. На коже появляются эритематозные пятна и куполообразные папулы, некоторые из которых сливаются в пятна и бляшки. Сыпь обычно появляется на туловище и/или конечностях, обычно на разгибательной поверхности. Редко наблюдается искривление кожи, волосистой части головы, ладоней и лица [25].

Поражение ЖКТ

Патологические проявления желудочно-кишечных и гепатобилиарных нарушений, вызванных лечением ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, обширны [69]. Побочные эффекты со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта встречались чаще, чем побочные эффекты со стороны верхних отделов [113]. Основными побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта были диарея и энтерит, причем энтерит встречался чаще. Он может возникать через несколько недель или месяцев после лечения ингибиторами контрольных точек иммунного ответа [31]. Также могут возникать сопутствующие симптомы, такие как боль в животе, лихорадка, кровь или слизь в стуле, тошнота и рвота [73]. Наиболее распространенными проявлениями irPB, затрагивающими верхние отделы желудочно-кишечного тракта, являются потеря аппетита и тошнота. В некоторых случаях также могут возникать стоматит, эзофагит, дисфагия, гастрит, рвота и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь [108]. Частота диареи варьировалась от 12% до 20%. Частота диареи у пациентов, получавших ингибиторы PD-1, составила от 1% до 13,7%, а частота колита – от 0,7% до 1,6%. У пациентов, получавших ингибиторы CTLA-4, желудочно-кишечные нежелательные явления возникали чаще и были более тяжелыми, чем у пациентов, получавших ингибиторы PD-1. Частота диареи составила от 27% до 54%, а колита – от 8% до 22%. При совместном применении этих двух ингибиторов частота и тяжесть нежелательных явлений в желудочно-кишечном тракте значительно возрастают [30, 90]. Кроме того, применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) было связано с повышенным риском развития колита, вызванного ингибиторами контрольных точек иммунного ответа [6]. Частота диареи и колита увеличивалась с ростом дозы ингибитора контрольных точек иммунного ответа [4].

Гепатотоксичность

Механизм гепатотоксичности в настоящее время неизвестен, и было обнаружено, что вторичная активация CD8⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов, различных популяций CD4⁺Т-клеток, цитокинов и врожденной иммунной системы приводит к повреждению печени [87]. В зависимости от уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови повреждения печени можно разделить на пять степеней:

1. Повреждение печени 1-й степени: АСТ/АЛТ повышены менее чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы: уровень общего поло-

жительного результата повышен менее чем в 1,5 раза по сравнению с верхней границей нормы.

2. Поражение печени 2-й степени: повышение уровня АСТ/АЛТ в 3-5 раз по сравнению с верхней границей нормы; повышение уровня общего билирубина в сыворотке в 1,5-3 раза по сравнению с верхней границей нормы.

3. Поражение печени 3-й степени: высокий уровень АСТ/АЛТ (в 695-20 раз по сравнению с верхней границей нормы) и высокий уровень карнозина (в 3,10 раз по сравнению с верхней границей нормы).

4. 4-я степень: уровень АСТ/АЛТ был высоким, превышая в 20 раз следующий уровень, а уровень АСТ был повышен в 10 раз по сравнению с верхней границей нормы.

5. 5-я степень повреждения печени: смертельное повреждение печени [18].

С гистологической точки зрения, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа могут вызывать различные формы патологического повреждения гепатоцитов, в том числе панлобулярный гепатит, перивенулярный инфильтративный эндотелиит или холестатическую картину с пролиферативным повреждением желчных протоков, а также смешанное портальное воспаление с легким лобулярным некротическим воспалением [28].

Гепатотоксичность наблюдалась у 2-10% пациентов, получавших монотерапию ипилимумабом, ниволумабом и пембролизумабом. Комбинированная терапия ипилимумабом и ниволумабом привела к тому, что частота развития гепатита в полной мере составила от 25% до 30%, а частота токсичности 3-й степени – примерно 15%. Заболевание в основном развивается в течение первых 6-12 недель после начала лечения [84]. В контексте терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа гепатит обычно протекает бессимптомно и проявляется в виде повышения уровня АЛТ и/или АСТ [74].

У большинства пациентов наблюдалась спонтанная ремиссия после прекращения лечения ИКТ, а у нескольких пациентов развилась печеночная недостаточность. У пациентов с более тяжелым течением заболевания отмечались лихорадка, желтуха, боли в правой части живота, потемнение мочи.

Поражение щитовидной железы

В большинстве случаев дисфункция щитовидной железы возникает через 1-2 месяца после начала терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Побочные эффекты со стороны щитовидной железы можно разделить на тиреотоксикоз и гипотиреоз. Тиреоидит может возникнуть во время лечения любым типом ингибитора контрольных точек иммунного от-

вета. Цитотоксические Т-клетки памяти CD4, активированные введением антител к PD-1, играют ключевую роль в патогенезе деструктивного тиреоидита у людей. Первичный гипотиреоз возникает у 6-9% пациентов, получающих анти-PD-1 и/или анти-PD-L1, у 4-9% пациентов, получающих анти-CTLA-4, и примерно у 16% пациентов, получающих анти-PD-1 (L)-1 и анти-CTLA-4 [22].

Гипофизит

Гипофизит – редкое заболевание, которое часто сопровождается такими симптомами, как усталость, тошнота, рвота, слабость, головная боль и дефицит гонадотропина, включая потерю либидо или эректильную дисфункцию. Частота развития гипофизита составила 3,2% при применении ипилимумаба, 0,4% при применении ниволумаба или пембролизумаба, < 0,1% при применении атезолизумаба и 6,4% как при применении ниволумаба, так и ипилимумаба [82]. Гипофизит является наиболее распространенным нежелательным явлением у пациентов, получающих антитела к CTLA-4 (примерно у 5% пациентов), и чаще встречается у пациентов, получающих комбинацию ипилимумаба и ниволумаба, но механизм его возникновения до конца не изучен. Гипофизит обычно поражает женщин, но гипофизит, связанный с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, чаще встречается у пациентов мужского пола. Как правило, он проявляется в течение первых 2-3 месяцев лечения и даже в течение 19 месяцев после лечения. Симптомы, связанные с гипофизитом, включают усталость, мышечную слабость, головную боль, анорексию, тошноту, потерю веса, изменения зрения, непереносимость высоких температур, артралгию и изменения психического состояния. Могут наблюдаться гипонатриемия, низкий уровень адренокортикотропного гормона (АКТГ) или низкий уровень тиреотропного гормона (ТТГ) [14].

Сахарный диабет

Сахарный диабет, связанный с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, встречается относительно редко, его распространенность оценивается в 3,5% [93], и он может протекать в крайне тяжелой форме, приводя к необратимому повреждению бета-клеток и даже летальному исходу при отсутствии должной терапии. Точный механизм развития диабета на фоне приема ИКТ неизвестен. В ходе систематического обзора и метаанализа исследователи обнаружили, что у многих людей диабет 1-го типа развивается в течение 3 месяцев после первого применения ингибиторов PD-1/PD-L1. У пациентов с антителами, ассоциированными с диабетом 1-го типа, заболевание развивается быстрее, а частота кетоацидоза

выше, чем у пациентов без антител [1]. У пациентов, получавших терапию анти-CTLA-4, вероятность развития диабета была значительно ниже, чем у тех, кто получал терапию анти-PD-1 или анти-PD-L1 [114].

Нейротоксичность

Частота возникновения неврологических нежелательных явлений составляет примерно 1% [46]. Несмотря на редкость, они могут оказывать значительное влияние на качество жизни пациентов, составляя 11% вторичных летальных исходов среди нежелательных явлений [104], и поэтому заслуживают внимания, в основном включая нервно-мышечные расстройства, асептический менингит или энцефалит, периферическую нейропатию и поражения глаз. Систематический обзор показал, что комбинированная терапия моноклональными антителами к PD-1 и моноклональными антителами к CTLA-4 привела к наибольшей частоте нежелательных явлений, за ней следует лечение антителами к PD-1/PD-L1, а лечение антителами к CTLA-4 привело к наименьшей частоте нежелательных явлений: 12%, 6,1% и 3,8% соответственно [20]. Терапия анти-PD-1/PD-L1 в основном приводит к миастеническим синдромам, менингиту и черепно-мозговой невропатии, а также, в редких случаях, к энцефалиту и миозиту; терапия анти-CTLA-4 в основном вызывает менингит и, реже, энцефалит и миозит [60].

Кардиотоксичность

Являясь новым видом противоопухолевой терапии, таким как традиционная химиотерапия, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа также оказывают токсическое воздействие на сердечно-сосудистую систему, включая миокардит, сердечную недостаточность, сердечную блокаду, фиброз миокарда и кардиомиопатию. Однако кардиотоксичность ингибиторов контрольных точек иммунного ответа не так выражена, как у традиционных химиотерапевтических препаратов, особенно антрациклинов [99]. Исследования показали, что PD-1 и PD-L1 экспрессируются в кардиомиоцитах грызунов и человека, а нарушение гена, кодирующего PD-1, у мышей приводит к дилатационной кардиомиопатии. Делеция CTLA-4 и PD-1 приводит к аутоиммунному миокардиту [6, 12, 105]. В двух моделях Т-клеточно-зависимого миокардита PD-1 защищает от воспаления и повреждения кардиомиоцитов [95]. Блокада сигнального пути PD-1/PD-L1 также связана с другими формами заболеваний сердца и, как предполагается, вызывает воспаление миокарда после острого инфаркта миокарда, усугубляя образование атеросклеротических бляшек и приводя к увеличению числа сердечно-сосудистых осложнений у пациентов [23].

Другая возможная причина заключается в том, что активированные Т-клетки могут вырабатывать избыточное количество IFN γ , гранзима В и TNF α , что может привести к повреждению сердца и усугубиться из-за ингибиторов контрольных точек, блокирующих негативную регуляцию Т-клеток [105]. Таким образом, блокада фактора некроза опухоли α может служить методом предотвращения кардиотоксичности, связанной с ингибиторами контрольных точек [36].

Нефротоксичность

Чрезмерная активация PD-L1 предотвращает развитие аутоиммунного нефрита и гломерулонефрита [40, 63]. ОПП обычно вызывается острым интерстициальным нефритом, связанным с ИКТ, встречается у меньшинства пациентов и может поражать один или несколько отделов почки (клубочки, проксимальные/дистальные канальцы и интерстициальную ткань) [50, 98]. Система STCAE определила пять степеней ОПП на основе уровней сывороточного креатинина [18]. Метаанализ данных 5722 пациентов показал, что нефротоксичность, связанная с моноклональными антителами к PD-1, встречается чаще, а у пациентов с уротелиальной карциномой, получавших пембролизумаб, чаще развивалось повреждение почек [103]. Другие виды поражения почек, такие как IgA-нефропатия и почечный канальцевый ацидоз, также могут быть связаны с ИКТ. Нарушения электролитного баланса, в том числе гипонатриемия, гипокальциемия, гипокалиемия и синдром Фанкони, требуют тщательного наблюдения во избежание опасных для жизни осложнений.

Побочные реакции со стороны дыхательной системы

На сегодняшний день собрано и зарегистрировано более 36 000 респираторных заболеваний, связанных с ОКИ, из которых 75,4% произошли в первые 3 месяца лечения ОКИ (среднее время начала составило 36 дней), при этом частота встречаемости у мужчин выше, чем у женщин (возможно, потому, что частота развития рака легких у мужчин выше, чем у женщин). Терапия анти-PD-1 и анти-PD-L1 была достоверно связана с респираторной токсичностью, в то время как причинно-следственная связь между препаратами против CTLA-4 и респираторной токсичностью не была существенной [78].

Управление irAEs

Лечение irAEs основывается на подходе, аналогичном подходу к лечению аутоиммунных заболеваний и, более конкретно, аналогичном лечению обострений аутоиммунных заболеваний. Стероидные препараты, иммуномодуляторы и отмена иммуноонкологических препаратов являются краеугольными камнями ведения irAE. Не-

сколько иммуномодулирующих средств, обычно используемых при ревматизме, доступны для лечения специфических и тяжелых irAEs. Точный подход и дозировка зависят от тяжести и подтипа описанного irAE [10, 107].

Улучшение ведения irAE начинается с обучения пациентов и лиц, осуществляющих уход, до и во время терапии ИКТ. За исключением некоторых неврологических, гематологических и сердечных токсических проявлений, которые следует немедленно прекратить, пациенты I степени irAE должны находиться под пристальным наблюдением во время лечения в отделении интенсивной терапии. При возникновении нежелательных явлений, связанных с иммунотерапией, следует рассмотреть возможность прекращения иммунотерапевтической терапии в зависимости от степени токсичности, при этом корректировка дозы не рекомендуется. При большинстве нежелательных явлений, связанных с иммунотерапией, 2-й степени тяжести можно рассмотреть возможность добавления глюкокортикостероидных препаратов. Если терапия иммунотерапевтическими препаратами была прервана, ее следует возобновить, когда симптомы и/или лабораторные показатели восстановятся \leq до 1-й. При irAE III степени, если терапия ИКТ не прерывается, следует начать прием высоких доз глюкокортикостероидных препаратов и снизить их дозировку в течение 4-6 недель. Если симптомы не проходят в течение 2-3 дней, можно использовать иммунодепрессанты, такие как инфликсимаб.

Когда симптомы и/или лабораторные показатели у пациентов, получающих комбинированную терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, возвращаются к \leq I-й степени, можно провести рестимуляцию с помощью монотерапии PD-1 или PD-L1.

Как правило, при токсичности IV степени лечение следует прекратить навсегда, за исключением эндокринных нарушений, которые можно контролировать с помощью заместительной гормональной терапии.

Согласно современным рекомендациям по лечению, большинство нежелательных явлений, связанных с иммунитетом (irAE), можно контролировать и устранять, а продолжительность лечения обычно составляет от 4 до 8 недель. Однако некоторые эндокринные заболевания являются особыми случаями, требующими длительного применения заместительной гормональной терапии [68, 85].

Маркеры-мишени и лекарственные средства для лечения irAE

Американское общество клинической онкологии и Европейская лига борьбы с ревматизмом рекомендуют ингибиторы TNF α инфликсимаб,

ингибитор CD20 ритуксимаб и ингибитор рецептора интерлейкина-6 тоцилизумаб в качестве предпочтительных биологических агентов для лечения тяжелых резистентных к глюкокортикостероидным препаратам irAEs [68, 76].

Инфликсимаб воздействует на TNF α , один из цитокинов, играющих ключевую роль в воспалении и иммунном ответе. Блокируя TNF α , антитела могут помочь уменьшить воспаление и облегчить симптомы ir. В настоящее время, несмотря на отсутствие убедительных доказательств, подтвержденных надежными клиническими исследованиями, рекомендации по применению инфликсимаба для лечения миокардита, связанного с ингибиторами кальциневрина, не поддающегося лечению гормональными препаратами, подчеркивают риск сердечной недостаточности, связанный с применением инфликсимаба [43]. Таким образом, антитела к TNF α следует применять с осторожностью у пациентов с миокардитом, вызванным ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.

Ритуксимаб оказывает терапевтическое действие на резистентные к гормональным препаратам и иммуноглобулинам нейронные побочные эффекты, вызванные ИКТ. Клинические симптомы и нервная проводимость пациентов с множественными неврологическими заболеваниями [54, 65] были значительно улучшены, а у другого пациента с миастенией также улучшилось состояние после лечения ритуксимабом [13]. Помимо положительного влияния на побочные эффекты в нервной системе, ритуксимаб также оказывает ингибирующее действие на реактивацию первичной мембранозной нефропатии [100], связанной с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, обеспечивая стабильную функцию почек и устойчивую противоопухолевую эффективность. Помимо лечения побочных эффектов, связанных с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, ритуксимаб часто используется в сочетании с ингибиторами PD-1 при фолликулярной лимфоме, и его безопасность и эффективность были подтверждены в многочисленных клинических испытаниях [52, 67, 109].

IL-6 — это воспалительный цитокин, вырабатываемый различными клетками и участвующий в патогенезе иммунных нарушений, оказывая множественное воздействие [57]. Считается, что терапия, направленная против IL-6, уменьшает воспаление и оказывает антиангиогенное действие, а также терапевтический эффект при болезни Кастлемана и воспалительных заболеваниях (ревматоидный артрит) без значительной токсичности [94]. Тоцилизумаб в настоящее время используется для лечения ревматоидного артрита [80] и гигантоклеточного артериита [89].

Клинические испытания показали, что он эффективен при иммуноопосредованных нежелательных явлениях со стороны дыхательной [91] и пищеварительной [37, 92] систем и может эффективно контролировать тяжелые иммуноопосредованные нежелательные явления (такие как миокардит и васкулит крупных сосудов). Недавно он также был одобрен для лечения иммунной дисфункции, связанной с терапией Т-клетками с химерным антигенным рецептором [64]. Исследование показало, что применение тоцилизумаба при рефрактерных к гормональным препаратам РЭ облегчает клинические симптомы и значительно снижает стоимость лечения по сравнению с инфликсимабом [47]. Как и результаты предыдущего исследования, многоцентровое исследование, проведенное в 2021 году, также показало, что тоцилизумаб может быть показан пациентам с различными видами онкологических заболеваний, страдающим от нежелательных явлений, снижающих эффективность противоопухолевого лечения [11]. Кроме того, тоцилизумаб оказывает терапевтическое воздействие на кахексию и может оказывать синергетический противораковый эффект в сочетании с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа [45].

Аналогичным образом другие антитела против ИЛ, такие как ингибитор ИЛ-17 бимекизумаб и секукиnumаб, а также ингибитор ИЛ-23 гуселькумаб, играют важную роль в воспалении и иммунных реакциях. Блокируя различные члены семейства ИЛ, эти антитела потенциально облегчают симптомы *ir*. ИЛ-17А и ИЛ-17F являются ключевыми цитокинами, которые способствуют воспалительному процессу, выполняя схожие провоспалительные функции, вызывая хроническое воспаление и повреждения в различных тканях. Бимекизумаб [62, 75, 81] может эффективно и избирательно подавлять ИЛ-17А и ИЛ-17F и в настоящее время проходит третью фазу клинических испытаний для лечения различных воспалительных заболеваний, в том числе бляшечного псориаза и псориатического артрита. Однако ослабление иммунного контроля может негативно сказаться на терапии опухолей после иммуносупрессивного лечения иммуноопосредованных

нежелательных явлений, поскольку секукиnumаб снижает эффективность пембролизумаба при колоректальном раке с иммуноопосредованным псориазом [26].

CTLA-4 различными способами негативно регулирует активацию Т-клеток [38], и регулирование функции CTLA-4 является перспективной стратегией иммунотерапии аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит. В клинической практике для лечения аутоиммунных заболеваний применяется слитый белок иммуноглобулина (Ig) CTLA-4 [53]. Блокирование CTLA-4 в мышинной модели аутоиммунного энцефаломиелита [39] усиливает активацию Т-клеток и ускоряет передачу эпитопов. Абатацепт – это рекомбинантный слитый белок, содержащий внеклеточный домен человеческого CTLA-4 и модифицированную область Fc человеческого IgG1. Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что абатацепт подавляет пролиферацию и активацию Т-клеток, демонстрируя безопасность и переносимость при лечении пациентов с ревматоидным артритом [7, 83] и рассеянным склерозом [101].

Заключение

Использование ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в клинической практике привело к значительным успехам в лечении онкологических заболеваний, однако для оптимизации этого метода по-прежнему требуются дальнейшие исследования. В частности, необходимо углубленное изучение механизмов резистентности к ИКТ, поиск новых иммунных мишеней, разработка более эффективных препаратов, а также идентификация биомаркеров для прогнозирования реакции на терапию и раннего выявления побочных реакций. Для дальнейшего улучшения клинических результатов требуется междисциплинарный подход, сочетающий фундаментальные исследования с клиническими испытаниями, что позволит совершенствовать управление токсичностью, вызванной ИКТ, и протоколов их диагностики, мониторинга и решения.

Список литературы / References

1. Akturk H.K., Kahramangil D., Sarwal A., Hoffecker L., Murad M.H., Michels A.W. Immune checkpoint inhibitor-induced type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Med.*, 2019, Vol. 36, pp. 1075-1081.
2. Andrade Vila J.H., da Silva J.P., Guilhen C.J. Even low dose of mycophenolate mofetil in a mother recipient of heart transplant can seriously damage the fetus. *Transplantation*, 2008, Vol. 86, pp. 369-370.
3. Arnaud-Coffin P., Maillot D., Gan H.K. A systematic review of adverse events in randomized trials assessing immune checkpoint inhibitors. *Int. J. Cancer*, 2019, Vol. 145, pp. 639-648.

4. Ascierto P.A., Del V.M., Robert C., Mackiewicz A., Chiarion-Sileni V., Arance A. Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.*, 2017, Vol. 18, pp. 611-622.
5. Barclay J., Creswell J., Leon J. Cancer immunotherapy and the PD-1/PD-L1 checkpoint pathway. *Arch. Esp. Urol.*, 2018, Vol. 71, pp. 393-399.
6. Bergqvist V., Hertervig E., Gedeon P., Kopljar M., Grifh H., Kihnult S. Vedolizumab treatment for immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2017, Vol. 66, pp. 581-592.
7. Blair H.A., Deeks E.D. Abatacept: a review in rheumatoid arthritis. *Drugs*, 2017, Vol. 77, pp. 1221-1233.
8. Bucheit A.D., Hardy J.T., Szender J.B. Conception and viable twin pregnancy in a patient with metastatic melanoma while treated with CTLA-4 and PD-1 checkpoint inhibition. *Melanoma Res.*, 2020, Vol. 30, pp. 423-425.
9. Burotto M., Gormaz J.G., Samtani S. Viable pregnancy in a patient with metastatic melanoma treated with double checkpoint immunotherapy. *Semin. Oncol.*, 2018, Vol. 45, pp. 164-169.
10. Butterfield L.H., Kaufman H.L., Johnson D.H. SITC's Guide to Managing Immunotherapy Toxicity, 1 edn. New York: Springer Publishing Company, 2019.
11. Campochiaro C., Farina N., Tomelleri A., Ferrara R., Lazzari C., De Luca G. Tocilizumab for the treatment of immune-related adverse events: a systematic literature review and a multicentre case series. *Eur. J. Intern. Med.*, 2021, Vol. 93, pp. 87-94.
12. Cardinale D., Sandri M.T., Colombo A., Colombo N., Boeri M., Lamantia G., Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*, 2004, Vol. 109, pp. 2749-2754.
13. Chauvet E., Blanchard R.G., Manel V., Delmont E., Boucraut J., Garcia-Tarodo S. Autoantibodies to a nodal isoform of neurofascin in pediatric chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Child Neurol. Open*, 2023, Vol. 10, 2329048X221149618X. doi: 10.1177/2329048X221149618.
14. Chera A., Stancu A.L., Bucur O. Thyroid-related adverse events induced by immune checkpoint inhibitors. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 2022, Vol. 13, 1010279. doi: 10.3389/fendo.2022.1010279.
15. Chocarro L., Blanco E., Zuazo M., Arasanz H., Bocanegra A., Fernandez-Rubio L. Understanding LAG-3 signaling. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, Vol. 22, no. 10, 5282. doi: 10.3390/ijms22105282.
16. Collins L.K., Chapman M.S., Carter J.B., Samie F.H. Cutaneous adverse effects of the immune checkpoint inhibitors. *Curr. Probl. Cancer*, 2017, Vol. 41, pp. 125-128.
17. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) V5. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
18. Couey M.A., Bell R.B., Patel A.A. Delayed immune-related events (dire) after discontinuation of immunotherapy: diagnostic hazard of autoimmunity at a distance. *J. Immunother. Cancer*, 2019, Vol. 7, 165. doi: 10.1186/s40425-019-0645-6.
19. Cuyas E., Verdura S., Martin-Castillo B., Alarcon T., Lupu R., Bosch-Barrera J. Tumor cell-intrinsic immunometabolism and precision nutrition in cancer immunotherapy. *Cancers (Basel)*, 2020, Vol. 12, no. 7, 1757. doi: 10.3390/cancers12071757.
20. Cuzzubbo S., Javeri F., Tissier M., Roumi A., Barlog C., Doridam J. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: review of the literature. *Eur. J. Cancer*, 2017, Vol. 73, pp. 1-8.
21. Davies M., Duffield E.A. Duffield EA: safety of checkpoint inhibitors for cancer treatment: strategies for patient monitoring and management of immune-mediated adverse events. *Immunotargets Ther.*, 2017, Vol. 6, pp. 51-71.
22. de Filette J., Andreescu C.E., Cools F., Bravenboer B., Velkeniers B. A systematic review and meta-analysis of endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors. *Horm. Metab. Res.*, 2019, Vol. 51, pp. 145-156.
23. Drobni Z.D., Alvi R.M., Taron J., Zafar A., Murphy S.P., Rambarat P.K. Association between immune checkpoint inhibitors with cardiovascular events and atherosclerotic plaque. *Circulation*, 2020, Vol. 142, pp. 2299-2311.
24. Duma N., Lambertini M. It is time to talk about fertility and immunotherapy. *Oncologist*, 2020, Vol. 25, pp. 277-278.
25. Ellis S.R., Vierra A.T., Millsop J.W., Lacouture M.E., Kiuru M. Dermatologic toxicities to immune checkpoint inhibitor therapy: a review of histopathologic features. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2020, Vol. 83, pp. 1130-1143.
26. Esfahani K., Miller W.J. Reversal of autoimmune toxicity and loss of tumor response by interleukin-17 blockade. *N. Engl. J. Med.*, 2017, Vol. 376, pp. 1989-1991.
27. Faje A. Immunotherapy and hypophysitis: clinical presentation, treatment, and biologic insights. *Pituitary*, 2016, Vol. 19, pp. 82-92.
28. Farshidpour M., Hutson W. Immune checkpoint inhibitors induced hepatotoxicity; gastroenterologists' perspectives. *Middle East J. Dig. Dis.*, 2022, Vol. 14, pp. 244-253.
29. Geisler A.N., Phillips G.S., Barrios D.M., Wu J., Leung D., Moy A.P. Immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2020, Vol. 83, pp. 1255-1268.

30. Gupta A., de Felice K.M., Loftus E.J., Khanna S. Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2015, Vol. 42, pp. 406-417.
31. Haanen J., Obeid M., Spain L., Carbone F., Wang Y., Robert C. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, 2022, Vol. 33, pp. 1217-1238.
32. Hargadon K.M., Johnson C.E., Williams C.J. Immune checkpoint blockade therapy for cancer: an overview of FDA-approved immune checkpoint inhibitors. *Int. Immunopharmacol.*, 2018, Vol. 62, pp. 29-39.
33. Haugh A.M., Probasco J.C., Johnson D.B. Neurologic complications of immune checkpoint inhibitors. *Expert Opin. Drug Saf.*, 2020, Vol. 19, pp. 479-488.
34. Haslam A., Prasad V. Estimation of the percentage of US patients with cancer who are eligible for and respond to checkpoint inhibitor immunotherapy drugs. *JAMA Netw. Open*, 2019, Vol. 2, e192535. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.2535.
35. Hemon P., Jean-Louis F., Ramgolam K., Brignone C., Viguier M., Bachelez H. MHC class II engagement by its ligand LAG-3 (CD223) contributes to melanoma resistance to apoptosis. *J. Immunol.*, 2011, Vol. 186, pp. 5173-5183.
36. Herbst R.S., Baas P., Kim D.W., Felip E., Perez-Gracia J.L., Han J.Y. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2016, Vol. 387, pp. 1540-1550.
37. Horisberger A., La Rosa S., Zurcher J.P., Zimmermann S., Spertini F., Coukos G. A severe case of refractory esophageal stenosis induced by nivolumab and responding to tocilizumab therapy. *J. Immunother. Cancer*, 2018, Vol. 6, 156. doi: 10.1186/s40425-018-0481-0.
38. Hosseini A., Gharibi T., Marofi F., Babaloo Z., Baradaran B. CTLA-4: from mechanism to autoimmune therapy. *Int. Immunopharmacol.*, 2020, Vol. 80, 106221. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106221.
39. Hurwitz A.A., Sullivan T.J., Sobel R.A., Allison J.P. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) limits the expansion of encephalitogenic T cells in experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE)-resistant BALB/c mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2002, Vol. 99, pp. 3013-3017.
40. Jaworska K., Ratajczak J., Huang L., Whalen K., Yang M., Stevens B.K. Both PD-1 ligands protect the kidney from ischemia reperfusion injury. *J. Immunol.*, 2015, Vol. 194, pp. 325-333.
41. Jiang X., Wang J., Deng X., Xiong F., Ge J., Xiang B. Role of the tumor microenvironment in PD-L1/PD-1-mediated tumor immune escape. *Mol. Cancer*, 2019, Vol. 18, 10. doi: 10.1186/s12943-018-0928-4.
42. Kang C.W., Dutta A., Chang L.Y., Mahalingam J., Lin Y.C., Chiang J.M. Apoptosis of tumor infiltrating effector TIM-3+CD8+ T cells in colon cancer. *Sci. Rep.*, 2015, Vol. 5, 15659. doi: 10.1038/srep15659.
43. Kostine M., Finckh A., Bingham C.O., Visser K., Leipe J., Schulze-Koops H. EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors. *Ann. Rheum. Dis.*, 2021, Vol. 80, pp. 36-48.
44. Kouo T., Huang L., Pucsek A.B., Cao M., Solt S., Armstrong T. Galectin-3 shapes antitumor immune responses by suppressing CD8+ T cells via LAG-3 and inhibiting expansion of plasmacytoid dendritic cells. *Cancer Immunol. Res.*, 2015, Vol. 3, pp. 412-423.
45. Laino A.S., Woods D., Vassallo M., Qian X., Tang H., Wind-Rotolo M. Serum interleukin-6 and c-reactive protein are associated with survival in melanoma patients receiving immune checkpoint inhibition. *J. Immunother. Cancer*, 2020, Vol. 8, no. 1, e000842. doi: 10.1136/jitc-2020-000842.
46. Larkin J., Chmielowski B., Lao C.D., Hodi F.S., Sharfman W., Weber J. Neurologic serious adverse events associated with nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone in advanced melanoma, including a case series of encephalitis. *Oncologist*, 2017, Vol. 22, pp. 709-718.
47. Le R.Q., Li L., Yuan W., Shord S.S., Nie L., Habtemariam B.A. FDA Approval summary: tocilizumab for treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced severe or life-threatening cytokine release syndrome. *Oncologist*, 2018, Vol. 23, pp. 943-947.
48. Li B., Chan H.L., Chen P. Immune checkpoint inhibitors: basics and challenges. *Curr. Med. Chem.*, 2019, Vol. 26, pp. 3009-3025.
49. Liao D., Wang M., Liao Y., Li J., Niu T. A review of efficacy and safety of checkpoint inhibitor for the treatment of acute myeloid leukemia. *Front. Pharmacol.*, 2019, Vol. 10, 609. doi: 10.3389/fphar.2019.00609.
50. Liao W., Zheng H., Wu S., Zhang Y., Wang W., Zhang Z. The systemic activation of programmed death 1-PD-L1 axis protects systemic lupus erythematosus model from nephritis. *Am. J. Nephrol.*, 2017, Vol. 46, pp. 371-379.
51. Lim S., Phillips J.B., Madeira D.S., Zhou M., Fodstad O., Owen L.B. Interplay between immune checkpoint proteins and cellular metabolism. *Cancer Res.*, 2017, Vol. 77, pp. 1245-1249.
52. Lin J.S., Wang D.Y., Mamlouk O., Glass W.F., Abdelrahim M., Yee C. Immune checkpoint inhibitor associated reactivation of primary membranous nephropathy responsive to rituximab. *J. Immunother. Cancer*, 2020, Vol. 8, no. 2, e001287. doi: 10.1136/jitc-2020-001287.
53. Linsley P.S., Nadler S.G. The clinical utility of inhibiting CD28-mediated costimulation. *Immunol. Rev.*, 2009, Vol. 229, pp. 307-321.

54. Liu X., Wu W., Fang L., Liu Y., Chen W. TNF-alpha inhibitors and other biologic agents for the treatment of immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis. *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 13, 922782. doi: 10.3389/fimmu.2022.922782.
55. Lythgoe M.P., Liu D., Annels N.E., Krell J., Frampton A.E. Gene of the month: lymphocyte-activation gene 3 (LAG-3). *J. Clin. Pathol.*, 2021, Vol. 74, pp. 543-547.
56. Ma B., Anandasabapathy N. Immune checkpoint blockade and skin toxicity pathogenesis. *J. Invest. Dermatol.*, 2022, Vol. 142, pp. 951-959.
57. Manos K., Chong G., Keane C., Lee S.T., Smith C., Churilov L. Immune priming with avelumab and rituximab prior to r-CHOP in diffuse large b-cell lymphoma: the phase II AvR-CHOP study. *Leukemia*, 2023, Vol. 37, no. 5, pp. 1092-1102.
58. Mao X., Ou M.T., Karuppagounder S.S., Kam T.I., Yin X., Xiong Y. Pathological alpha-synuclein transmission initiated by binding lymphocyte-activation gene 3. *Science*, 2016, Vol. 353, no. 6307, aah3374. doi: 10.1126/science.aah3374.
59. Marin-Acevedo J.A., Kimbrough E.O., Lou Y. Next generation of immune checkpoint inhibitors and beyond. *J. Hematol. Oncol.*, 2021, Vol. 14, 45. doi: 10.1186/s13045-021-01056-8.
60. Marini A., Bernardini A., Gigli G.L., Valente M., Muniz-Castrillo S., Honnorat J. Neurologic adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Neurology*, 2021, Vol. 96, pp. 754-766.
61. Merlob P., Stahl B., Klinger G. Tetrad of the possible mycophenolate mofetil embryopathy: a review. *Reprod. Toxicol.*, 2009, Vol. 28, pp. 105-108.
62. Merola J.F., Landewe R., McInnes I.B., Mease P.J., Ritchlin C.T., Tanaka Y. Bimekizumab in patients with active psoriatic arthritis and previous inadequate response or intolerance to tumour necrosis factor-alpha inhibitors: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2023, Vol. 401, pp. 38-48.
63. Michel L., Helfrich I., Hendgen-Cotta U.B., Mincu R.I., Korste S., Mrotzek S.M. Targeting early stages of cardiotoxicity from anti-PD1 immune checkpoint inhibitor therapy. *Eur. Heart J.*, 2022, Vol. 43, pp. 316-329.
64. Moi L., Bouchaab H., Mederos N., Nguyen-Ngoc T., Perreau M., Fenwick C. Personalized cytokine-directed therapy with tocilizumab for refractory immune checkpoint inhibitor-related cholangiohepatitis. *J. Thorac. Oncol.*, 2021, Vol. 16, pp. 318-326.
65. Muley S.A., Jacobsen B., Parry G., Usman U., Ortega E., Walk D. Rituximab in refractory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve*, 2020, Vol. 61, pp. 575-579.
66. Nadelmann E.R., Yeh J.E., Chen S.T. Management of cutaneous immune-related adverse events in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *JAMA Oncol.*, 2022, Vol. 8, pp. 130-138.
67. Nastoupil L.J., Chin C.K., Westin J.R., Fowler N.H., Samaniego F., Cheng X. Safety and activity of pembrolizumab in combination with rituximab in relapsed or refractory follicular lymphoma. *Blood Adv.*, 2022, Vol. 6, pp. 1143-1151.
68. Olsen T.A., Zhuang T.Z., Caulfield S., Martini D.J., Brown J.T., Carthon B.C. Advances in knowledge and management of immune-related adverse events in cancer immunotherapy. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 2022, Vol. 13, 779915. doi: 10.3389/fendo.2022.779915.
69. Patil P.A., Zhang X. Pathologic manifestations of gastrointestinal and hepatobiliary injury in immune checkpoint inhibitor therapy. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2021, Vol. 145, pp. 571-582.
70. Qi Y., Chen L., Liu Q., Kong X., Fang Y., Wang J. Research progress concerning dual blockade of lymphocyte-activation gene 3 and programmed death-1/Programmed death-1 ligand-1 blockade in cancer immunotherapy: preclinical and clinical evidence of this potentially more effective immunotherapy strategy. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 563258. doi: 10.3389/fimmu.2020.
71. Qian W., Zhao M., Wang R., Li H. Fibrinogen-like protein 1 (FGL1): the next immune checkpoint target. *J. Hematol. Oncol.*, 2021, Vol. 14, 147. doi: 10.1186/s13045-021-01161-8.
72. Quach H.T., Johnson D.B., LeBoeuf N.R., Zwerner J.P., Dewan A.K. Cutaneous adverse events caused by immune checkpoint inhibitors. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2021, Vol. 85, pp. 956-966.
73. Rajha E., Chaftari P., Kamal M., Maamari J., Chaftari C., Yeung S.J. Gastrointestinal adverse events associated with immune checkpoint inhibitor therapy. *Gastroenterol. Rep. (Oxf.)*, 2020, Vol. 8, pp. 25-30.
74. Reddy H.G., Schneider B.J., Tai A.W. Immune checkpoint inhibitor-associated colitis and hepatitis. *Clin. Transl. Gastroenterol.*, 2018, Vol. 9, 180. doi: 10.1038/s41424-018-0049-9.
75. Reich K., Warren R.B., Lebowhl M., Gooderham M., Strober B., Langley R.G. Bimekizumab versus secukinumab in plaque psoriasis. *N. Engl. J. Med.*, 2021, Vol. 385, pp. 142-152.
76. Remash D., Prince D.S., McKenzie C., Strasser S.I., Kao S., Liu K. Immune checkpoint inhibitor-related hepatotoxicity: a review. *World J. Gastroenterol.*, 2021, Vol. 27, pp. 5376-5391.
77. Ribas A., Wolchok J.D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science*, 2018, Vol. 359, pp. 1350-1355.
78. Roberto I., Chiara C., Emanuela F., Davide B., Mario R., Antonio B.P. Renal toxicity in patients treated with anti-Pd-1 targeted agents for solid tumors. *J. Onco-Nephrol.*, 2017, Vol. 1, no. 2, pp. 132-142.
79. Rocha M., Correia S.J., Salgado M., Araujo A., Pedroto I. Management of gastrointestinal toxicity from immune checkpoint inhibitor. *GE Port. J. Gastroenterol.*, 2019, Vol. 26, pp. 268-274.

80. Rossi J.F., Lu Z.Y., Jourdan M., Klein B. Interleukin-6 as a therapeutic target. *Clin. Cancer Res.*, 2015, Vol. 21, pp. 1248-1257.
81. Ruggiero A., Potestio L., Camela E., Fabbrocini G., Megna M. Bimekizumab for the treatment of psoriasis: a review of the current knowledge. *Psoriasis (Auckl.)*, 2022, Vol. 12, pp. 127-137.
82. Sarnes E., Crofford L., Watson M. Incidence and US costs of Corticosteroid-Associated adverse events: a systematic literature review. *Clin. Ther.*, 2011, Vol. 33, pp. 1413-1432.
83. Scarsi M., Paolini L., Ricotta D., Pedrini A., Piantoni S., Caimi L. Abatacept reduces levels of switched memory b cells, autoantibodies, and immunoglobulins in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2014, Vol. 41, pp. 666-672.
84. Schneider B.J., Lacchetti C., Bollin K. Management of the top 10 most common immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy. *JCO Oncol. Pract.*, 2022, Vol. 18, pp. 431-444.
85. Schneider B.J., Naidoo J., Santomaso B.D., Lacchetti C., Adkins S., Anadkat M. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update. *J. Clin. Oncol.*, 2021, Vol. 39, pp. 4073-4126.
86. Selby M.J., Engelhardt J.J., Quigley M., Henning K.A., Chen T., Srinivasan M. Anti-CTLA-4 antibodies of IgG2a isotype enhance antitumor activity through reduction of intratumoral regulatory T cells. *Cancer Immunol. Res.*, 2013, Vol. 1, pp. 32-42.
87. Shojaie L., Ali M., Iorga A., Dara L. Mechanisms of immune checkpoint inhibitor-mediated liver injury. *Acta Pharm. Sin. B*, 2021, Vol. 11, pp. 3727-3739.
88. Sibaud V. Dermatologic reactions to immune checkpoint inhibitors : skin toxicities and immunotherapy. *Am. J. Clin. Dermatol.*, 2018, Vol. 19, pp. 345-361.
89. Smolen J.S., Landewe R., Bergstra S.A., Kerschbaumer A., Sepriano A., Aletaha D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann. Rheum. Dis.*, 2023, Vol. 82, pp. 3-18.
90. Soularue E., Lepage P., Colombel J.F., Coutzac C., Faleck D., Marthey L. Enterocolitis due to immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Gut*, 2018, Vol. 67, pp. 2056-2067.
91. Stone J.H., Tuckwell K., Dimonaco S., Klearman M., Aringer M., Blockmans D. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. *N. Engl. J. Med.*, 2017, Vol. 377, pp. 317-328.
92. Stroud C.R., Hegde A., Cherry C., Naqash A.R., Sharma N., Addepalli S. Tocilizumab for the management of immune mediated adverse events secondary to PD-1 blockade. *J. Oncol. Pharm. Pract.*, 2019, Vol. 25, pp. 551-557.
93. Tachibana M., Imagawa A. Type 1 diabetes related to immune checkpoint inhibitors. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2022, Vol. 36, 101657. doi: 10.1016/j.beem.2022.101657.
94. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 2014, Vol. 6, a16295. doi: 10.1101/cshperspect.a016295.
95. Tarrío M.L., Grabie N., Bu D.X., Sharpe A.H., Lichtman A.H. PD-1 protects against inflammation and myocyte damage in T cell-mediated myocarditis. *J. Immunol.*, 2012, Vol. 188, pp. 4876-4884.
96. Topalian S.L., Taube J.M., Anders R.A., Pardoll D.M. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer*, 2016, Vol. 16, pp. 275-287.
97. Twomey J.D., Zhang B. Cancer immunotherapy update: FDA-approved checkpoint inhibitors and companion diagnostics. *AAPS J.*, 2021, Vol. 23, 39. doi: 10.1208/s12248-021-00574-0.
98. Vandiver J.W., Singer Z., Harshberger C. Severe hyponatremia and immune nephritis following an initial infusion of nivolumab. *Target. Oncol.*, 2016, Vol. 11, pp. 553-556.
99. Varricchi G., Galdiero M.R., Marone G., Criscuolo G., Triassi M., Bonaduce D. Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors. *ESMO Open*, 2017, Vol. 2, e247. doi: 10.1136/esmoopen-2017-000247.
100. Verma N., Jaffer M., Pina Y., Peguero E., Mokhtari S. Rituximab for immune checkpoint inhibitor myasthenia gravis. *Cureus*, 2021, Vol. 13, e16337. doi: 10.7759/cureus.16337.
101. Vigiotta V., Bourcier K., Buckle G.J., Healy B., Weiner H.L., Hafler D.A. CTLA4Ig treatment in patients with multiple sclerosis: an open-label, phase 1 clinical trial. *Neurology*, 2008, Vol. 71, pp. 917-924.
102. Waight J.D., Chand D., Dietrich S., Gombos R., Horn T., Gonzalez A.M. Selective FcγR3 Co-engagement on APCs modulates the activity of therapeutic antibodies targeting T cell antigens. *Cancer Cell*, 2018, Vol. 33, pp. 1033-1047.
103. Wanchoo R., Karam S., Uppal N.N., Barta V.S., Deray G., Devoe C. Adverse renal effects of immune checkpoint inhibitors: a narrative review. *Am. J. Nephrol.*, 2017, Vol. 45, pp. 160-169.
104. Wang D.Y., Salem J.E., Cohen J.V., Chandra S., Menzer C., Ye F. Fatal Toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.*, 2018, Vol. 4, pp. 1721-1728.
105. Wang J., Okazaki I.M., Yoshida T., Chikuma S., Kato Y., Nakaki F. PD-1 deficiency results in the development of fatal myocarditis in MRL mice. *Int. Immunol.*, 2010, Vol. 22, pp. 443-452.
106. Wang J., Yang T., Xu J. Therapeutic development of immune checkpoint inhibitors. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2020, Vol. 1248, pp. 619-649.

107. Wang Y., Tong Z., Zhang W., Zhang W., Buzdin A., Mu X. FDA-Approved and emerging next generation predictive biomarkers for immune checkpoint-inhibitors in cancer patients. *Front. Oncol.*, 2021, Vol. 11, 683419. doi: 10.3389/fonc.2021.683419.
108. Wang Z.H., Shen L. Management of gastrointestinal adverse events induced by immune-checkpoint inhibitors. *Chronic Dis. Transl. Med.*, 2018, Vol. 4, pp. 1-7.
109. Westin J.R., Chu F., Zhang M., Fayad L.E., Kwak L.W., Fowler N. Safety and activity of PD1 blockade by pidilizumab in combination with rituximab in patients with relapsed follicular lymphoma: a single group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.*, 2014, Vol. 15, pp. 69-77.
110. Willsmore Z.N., Coumbe B., Crescioli S., Reci S., Gupta A., Harris R.J. Combined anti-PD-1 and anti-CTLA-4 checkpoint blockade: treatment of melanoma and immune mechanisms of action. *Eur J. Immunol.*, 2021, Vol. 51, pp. 544-556.
111. Xu F., Liu J., Liu D., Liu B., Wang M., Hu Z. LSECTin expressed on melanoma cells promotes tumor progression by inhibiting antitumor T-cell responses. *Cancer Res.*, 2014, Vol. 74, pp. 3418-3428.
112. Xu W., Moor R.J., Walpole E.T. Pregnancy with successful foetal and maternal outcome in a melanoma patient treated with nivolumab in the first trimester: case report and review of the literature. *Melanoma Res.*, 2019, Vol. 29, pp. 333-337.
113. Yamada K., Sawada T., Nakamura M., Yamamura T., Maeda K., Ishikawa E. Clinical characteristics of gastrointestinal immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors and their association with survival. *World J. Gastroenterol.*, 2021, Vol. 27, pp. 7190-7206.
114. Zheng Z., Liu Y., Yang J., Tan C., Zhou L., Wang X. Diabetes mellitus induced by immune checkpoint inhibitors. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2021, Vol. 37, e3366. doi: 10.1002/dmrr.3366.

Авторы:

Загидуллина Э.Р. – студент, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Калиберденко В.Б. – к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины № 2, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Кулиева Э.Р. – ассистент кафедры внутренней медицины № 2, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Бетер В.С. – студент, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Authors:

Zagidullina E.R., Student, S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Kaliberdenko V.B., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Internal Medicine No. 2, S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Kulieva E.R., Assistant Professor, Department of Internal Medicine No. 2, S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Beter V.S., Student, S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Пронькина Т.С. – студент, Ордена Трудового
Красного Знамени Медицинский институт имени
С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный
университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь,
Республика Крым, Россия

Pronkina T.S., Student, S. Georgievsky Medical Institute,
V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol,
Republic of Crimea, Russian Federation

Кушнер В.А. – студент, Ордена Трудового
Красного Знамени Медицинский институт имени
С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный
университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь,
Республика Крым, Россия

Kushner V.A., Student, S. Georgievsky Medical Institute,
V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol,
Republic of Crimea, Russian Federation

Таран В.В. – студент, Ордена Трудового
Красного Знамени Медицинский институт имени
С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный
университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь,
Республика Крым, Россия

Taran V.V., Student, S. Georgievsky Medical Institute,
V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol,
Republic of Crimea, Russian Federation

Поступила 16.02.2025
Принята к печати 23.03.2025

Received 16.02.2025
Accepted 23.03.2025

НЕЙТРОФИЛЫ ПРОТИВ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ: «ТРАДИЦИОННЫЕ» И «НЕТРАДИЦИОННЫЕ» СРЕДСТВА БОРЬБЫ

Мезенцева Е.А., Долгушин И.И.

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

Резюме. Цель обзора – анализ стратегий поведения и механизмов антимикотической активности нейтрофилов в отношении грибов *Candida* и *Aspergillus* на основании данных, опубликованных в открытых научных источниках. Инвазивные микозы – системные заболевания, вызываемые микроскопическими грибами, характеризующиеся высокой заболеваемостью и смертностью у иммунокомпрометированных лиц, особенно с нейтропенией. Нейтрофилы обладают значимой антимикотической активностью в отношении *Candida* spp. и *Aspergillus* spp. *C. albicans*, наиболее распространенный возбудитель инвазивного кандидоза, обладает выраженной морфологической пластичностью. Нейтрофилы при невозможности фагоцитировать гифы гриба выбирают другой механизм защиты, формируя нейтрофильные внеклеточные ловушки (НВЛ) в результате нетоза. Биопленочные формы *C. albicans* вызывают активную миграцию и адгезию нейтрофилов, но, в отличие от планктонных форм, подавляют высвобождение НВЛ, что способствует большей выживаемости возбудителя. Кластеры дрожжевых клеток *C. albicans* и конидий *A. fumigatus* вызывают роение нейтрофилов – ЛТВ₄-опосредованный координированный и строго контролируемый процесс, характеризующийся накоплением нейтрофилов в месте инфекции и направленный на его изоляцию от здоровых тканей. При кандидемии происходит внутрисосудистое роение нейтрофилов в легких, являющееся специфической защитной реакцией на грибковые патогены. При системном кандидозе часть нейтрофилов трансформируется в PMN-DC, демонстрирующие эффективный киллинг и индуцирующие антигенспецифический иммунный ответ в отношении грибковых патогенов. Конидии *A. fumigatus* побуждают человеческие нейтрофилы к высвобождению внеклеточных везикул с потенциальным фунгицидным действием. Споры быстро прорастающих штаммов *A. fumigatus* стимулируют приток нейтрофилов, способствующих быстрому клиренсу грибкового патогена; конидии медленно прорастающих штаммов способны к длительной персистенции вследствие меньшего привлечения нейтрофилов и выживания внутри макрофагов. Взаимодействие нейтрофилов с растущими гифами *A. fumigatus* приводит к развитию роения, нетоза, генерации ROS; степень ветвления гиф влияет на их восприимчивость к нейтрофил-опосредованному киллингу: наиболее разветвленные гифы более уязвимы и погибают первыми. Гифы *A. fumigatus* вызывают в нейтрофилах активацию NADPH-оксидазы и миелопероксидазы с генерацией ROS, ока-

Адрес для переписки:

Мезенцева Елена Анатольевна
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения РФ
454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.
Тел.: 8 (902) 892-28-43.
E-mail: alena_mez_75@mail.ru

Address for correspondence:

Elena A. Mezentseva
South Ural State Medical University
64 Vorovsky St
Chelyabinsk
454092 Russian Federation
Phone: +7 (902) 892-28-43.
E-mail: alena_mez_75@mail.ru

Образец цитирования:

Е.А. Мезенцева, И.И. Долгушин «Нейтрофилы против возбудителей инвазивных микозов: «традиционные» и «нетрадиционные» средства борьбы» // Медицинская иммунология, 2025. Т. 27, № 3. С. 501-518.
doi: 10.15789/1563-0625-NAP-3135

© Мезенцева Е.А., Долгушин И.И., 2025
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

E.A. Mezentseva, I.I. Dolgushin “Neutrophils against pathogens of invasive mycoses: Conventional and non-traditional fighting tools”, *Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya*, 2025, Vol. 27, no. 3, pp. 501-518.
doi: 10.15789/1563-0625-NAP-3135

© Mezentseva E.A., Dolgushin I.I., 2025
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-NAP-3135

зываются цитотоксическое действие, и индуцируют формирование НВЛ, обладающих преимущественно фунгистатическим эффектом. Таким образом, имеющиеся данные и дальнейшее исследование механизмов антимикотической активности нейтрофилов могут стать основой для формирования новых патогенетических концепций, профилактических, терапевтических и диагностических подходов в отношении возбудителей инвазивных микозов.

Ключевые слова: инвазивные микозы, инвазивные грибковые инфекции, нейтрофилы, *A. fumigatus*, *C. albicans*, роение нейтрофилов, нейтрофильные внеклеточные ловушки, внеклеточные везикулы, фагоцитоз, PMN-DC

NEUTROPHILS AGAINST PATHOGENS OF INVASIVE MYCOSES: CONVENTIONAL AND NON-TRADITIONAL FIGHTING TOOLS

Mezentseva E.A., Dolgushin I.I.

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Abstract. The aim of the present review is to analyze the behavioral strategies and mechanisms of antifungal activity of neutrophils against *Candida* and *Aspergillus* based on data published in open scientific sources. Invasive mycoses are systemic diseases caused by microscopic fungi, characterized by high morbidity and mortality in immunocompromised individuals, especially those with neutropenia. Neutrophils have significant antifungal activity against *Candida* spp. and *Aspergillus* spp. *C. albicans*, the most common causative agent of invasive candidiasis, exhibits a pronounced morphological plasticity. When neutrophils are unable to phagocytize fungal hyphae, they choose another defense mechanism, forming NETs as a result of NETosis. The *C. albicans* biofilms cause active migration and adhesion of neutrophils, but, unlike planktonic forms, they suppress the release of NETs thus promoting survival of the pathogen. Clusters of *C. albicans* yeasts and *A. fumigatus* conidia induce neutrophil swarming, an LTB₄-mediated, coordinated, and tightly controlled process characterized by accumulation of neutrophils at the site of infection and aimed at its isolation from healthy tissues. Intravascular neutrophil swarming occurs in the lungs during candidemia, which is a specific defense response to fungal pathogens. In systemic candidiasis, a subpopulation of neutrophils is transformed to PMN-DCs, which demonstrate effective killing and induce an antigen-specific immune response against fungal pathogens. *A. fumigatus* conidia induce human neutrophils to release extracellular vesicles with potential fungicidal activity. Spores of fast-growing *A. fumigatus* strains stimulate an influx of neutrophils, facilitating rapid clearance of the fungal pathogen; conidia of slower-growing strains are capable of long-term persistence due to lower neutrophil attraction and survival inside macrophages. Interaction of neutrophils with growing *A. fumigatus* hyphae results in swarming, NETosis, and ROS generation; the degree of hyphal branching affects their susceptibility to neutrophil-mediated killing: the most branched hyphae are more vulnerable and die first. *A. fumigatus* hyphae cause activation of NADPH-oxidase and myeloperoxidase in neutrophils with ROS generation which exert a cytotoxic effect and induce the formation of NETs with a predominantly fungistatic effect. Thus, the available data and further study of the mechanisms of neutrophil antifungal activity may provide the basis for development of new pathogenetic concepts, preventive, therapeutic and diagnostic approaches to the causative agents of invasive mycoses.

Keywords: invasive mycoses, invasive fungal diseases, neutrophils, *A. fumigatus*, *C. albicans*, neutrophil swarming, neutrophil extracellular traps, extracellular vesicles, phagocytosis, PMN-DC

Введение

Инвазивные микозы (ИМ) (инвазивные грибковые инфекции, ИГИ) — это системные заболевания, вызываемые дрожжевыми или плесневыми микроскопическими грибами, характеризующиеся высокой заболеваемостью и смертностью особенно у иммунокомпрометированных лиц, включая пациентов с первичными

иммунодефицитами (врожденными дефектами иммунитета), ВИЧ-инфекцией, сахарным диабетом, ожогами, пациентов гематологического профиля и реципиентов трансплантатов гемопоэтических стволовых клеток, пациентов со злокачественными новообразованиями и реципиентов трансплантатов солидных органов, пациентов, длительно получающих иммуносупрессивную терапию и др. [1, 12, 34, 38]. Около 70% ИГИ в мире

приходится на инвазивный кандидоз, 20% составляет криптококкоз и 10% – аспергиллез [38]. Одним из ключевых факторов, предрасполагающих к развитию ИГИ, является нейтропения [17, 31, 34], что косвенно указывает на важность роли нейтрофильных гранулоцитов в защите от грибковых патогенов. При этом антимикотическая активность нейтрофилов наиболее значима при инфекциях, вызываемых *Candida* spp. и *Aspergillus* spp., в то время как при эндемичных микозах и микозах, вызванных *Cryptococcus neoformans* и *Pneumocystis jirovecii*, большую роль в противогрибковом иммунном ответе играют кооперативные взаимодействия макрофагов и CD4⁺T-клеток [25, 33]. Основными эффекторными антимикробными инструментами нейтрофилов являются фагоцитоз с внутриклеточным киллингом микроорганизма посредством окислительных и неокислительных цитотоксических механизмов; внеклеточный цитолиз посредством дегрануляции с высвобождением противомикробных веществ в окружающие ткани и за счет образования нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ); кроме того, нейтрофилы обладают иммунорегуляторным действием, вырабатывая провоспалительные и противовоспалительные цитокины, хемокины и другие медиаторы [2, 10, 33, 41]. Учитывая глобальный рост резистентности грибковых патогенов к антимикотическим лекарственным средствам, в том числе появление и распространение возбудителей ИГИ с множественной устойчивостью ко всем четырем имеющимся в современном арсенале классам противогрибковых препаратов для системного использования (эхинокандины, азолы, полиены, пиримидины), лечение ИМ является большой клинической проблемой [38]. При этом все большее внимание привлекают иммунотерапевтические стратегии, направленные на восстановление или коррекцию противогрибкового иммунитета у пациентов из группы риска или с уже развившейся ИГИ [24, 47, 83]. В этой связи детальное представление о взаимоотношениях нейтрофильных гранулоцитов и возбудителей ИМ необходимо не только для полноценного представления о патогенезе ИГИ, но и для дальнейшей разработки новых подходов к их диагностике и лечению.

Цель данного обзора – анализ стратегий поведения и механизмов антимикотической активности нейтрофилов в отношении грибов *Candida* и *Aspergillus* на основании данных, опубликованных в открытых научных источниках.

Нейтрофилы и возбудители инвазивного кандидоза

Инвазивный кандидоз (ИК) включает в себя кандидемию, острый диссеминированный кандидоз (ОДК), перитонит и другие инфекции

брюшной полости, менингит и инфекционный эндокардит, хронический гепатолиенальный кандидоз (преимущественно у гематологических больных) [14]. Кандидемия (циркуляция *Candida* spp. в кровеносном русле) и ОДК (кандидемия в сочетании с очагом/очагами диссеминации или множественные очаги диссеминации) составляют до 90% всех случаев ИК [13]. Глобальная ежегодная заболеваемость ИК, по оценкам международных экспертов, составляет около 750 000 случаев в год [14, 48]. Сепсис, причиной которого является грибковая инфекция, характеризуется высокой частотой неблагоприятных исходов [13]. Кандидозная септицемия, вызванная *C. albicans*, приводит к смерти более половины заболевших пациентов [59]. В России в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) у взрослых больных основными возбудителями ИК являются *C. albicans* (42-48%), *C. glabrata* (*Nakaseomyces glabratus*) (14-24%), *C. parapsilosis* (2-17%), *C. tropicalis* (5-15%) и *C. krusei* (*Pichia kudriavzevii*) (5-16%), реже (1-3%) выявляют *C. lusitaniae* (*Clavispora lusitaniae*), *C. kefyr* (*Kluyveromyces marxianus*) и пр. [13].

C. albicans, самый распространенный возбудитель ИК, характеризуется выраженной морфологической пластичностью, т. е. способностью менять свою морфологию в зависимости от условий окружающей среды. Описано не менее девяти различных морфотипов *C. albicans*, включая классические округло-овальные дрожжевые клетки («белые клетки»), гифы, псевдогифы, хламидоспоры, дрожжеподобные клетки нескольких разновидностей: «непрозрачные клетки» (opaque cells), «серые клетки» (gray cells) и «кишечные клетки» (GUT cells) [30, 68]. Наиболее изученным морфологическим переключением *C. albicans* является переход из дрожжевой формы в гифальную. Гифы представляют собой клетки трубчатой формы диаметром около 2,5-3,5 мкм, с длиной, которая может превышать 100 мкм, соединенные друг с другом перегородкой и формирующие мицелий. Дрожжевая и гифальная формы отличаются не только морфологически. В гифах происходит изменение транскрипции ряда генов, кодирующих такие факторы вирулентности *C. albicans* как секреторные аспартил-протеиназы (SAP), супероксиддисмутаза (SOD), адгезины, кандидализины; гифы непосредственно способствуют пенетрации эпителия/эндотелия, инвазии и проникновению в кровотоки с развитием кандидемии, дрожжевые формы участвуют в адгезии и диссеминации [3, 63]. Кроме того, формирование гиф – это способ в определенной степени избежать действия клеток иммунной системы: с одной стороны, гифы слишком велики, чтобы быть фагоцитированными [21]. С другой стороны,

трансформация фагоцитированных дрожжевых форм в гифы внутри фагоцита может привести к механическому повреждению последнего, а также запустить киллинг фагоцита путем каспаза-1-зависимого пироптоза [30, 87] и вызвать цитоллиз за счет продукции гифами пептидного токсина кандидализина [55].

Нейтрофилы способны избирательно адаптировать свои антимикробные реакции исходя из размера патогена: когда они встречаются с микробом, который слишком велик для фагоцитоза, в частности с гифами *C. albicans*, происходит запуск процесса нетоза с формированием НВЛ [21]. Нетоз начинается с окислительного взрыва и генерации активных форм кислорода (reactive oxygen species, ROS), способствующих дезинтеграции мембран ядра и гранул, выходу нейтрофильной эластазы (NE) в цитозоль и последующему ее контакту с ядерными белками-гистонами, приводящему к их расщеплению. Параллельно происходит активация фермента пептидил аргининдеиминазы 4 (PAD4), которая катализирует цитруллинирование остатков аргинина в гистонах, изменяя их заряд. В результате происходит диссоциация гистонов и ДНК, деконденсация хроматина, объединение фибрилл ДНК с NE и другими ферментами и противомикробными пептидами гранул, разрыв клеточной мембраны и выход НВЛ с параллельной гибелью нейтрофила [28, 71, 89].

Интересно, что *C. auris*, относительно новый, но склонный к быстрому глобальному распространению грибковый патоген с критически высоким уровнем приоритета [88], не способен к гифообразованию в организме человека [8, 35], не вызывает формирования НВЛ и, в отличие от *C. albicans*, демонстрирует высокую устойчивость к уничтожению нейтрофилами, что, возможно, способствует утяжелению течения и исхода ИК, вызываемого *C. auris* [53].

Одним из ключевых факторов патогенности *C. albicans* является способность к образованию биопленки — постоянно обновляющегося сообщества микробов на биогенном или абиогенном субстрате, окруженных внеклеточным полимерным матриксом из экзополисахаридов, внеклеточной ДНК, белков, РНК и липидов, предохраняющего их от вредных воздействий, химиотерапевтических препаратов и влияний организма-хозяина, представляющего собой один из факторов межмикробного взаимодействия и коммуникации [4, 43]. Было установлено, что биопленочные формы *C. albicans* вызывают активную миграцию и адгезию нейтрофилов, но, в отличие от планктонных форм, подавляют высвобождение НВЛ преимущественно за счет ингибирования у нейтрофилов NADPH-оксидазы

и генерации ROS компонентами внеклеточного биопленочного матрикса, что способствует большей выживаемости возбудителя [52, 56].

Для реализации своего защитного потенциала в организме нейтрофилы путем начального хемотаксиса мигрируют к инфицированному или поврежденному локусу и выходят из сосудистого русла в ткань. После экстравазации отдельных нейтрофилов развивается синхронизированная крупномасштабная направленная миграция других нейтрофилов из отдаленных локусов с формированием кластеров, напоминающих рой насекомых, в связи с чем подобную форму поведения нейтрофилов назвали роение нейтрофилов (neutrophil swarming) [51, 58]. Формирующийся в результате «рой» нейтрофилов как бы запечатывает и изолирует место инфекции, предохраняя таким образом здоровые ткани от заражения [72].

Впервые концепция роения нейтрофилов была предложена в 2008 году в работе американских ученых, изучавших динамику миграции нейтрофилов в лимфоузлы при токсоплазменной инфекции в модели на мышах [22, 27]. Для слежения за поведением нейтрофилов авторы использовали прижизненную двухфотонную сканирующую лазерную микроскопию [27]. Ими было установлено, что при скоординированной миграции нейтрофилов в лимфоузлы, дренирующие место инфицирования, образуются скопления клеток — «рои» — двух видов: 1) «транзиторные рои» (transient swarms) — быстро образуются, увеличиваются и затем рассеиваются вследствие миграции нейтрофилов из них в другие близлежащие «рои» в течение 10-40 минут (в среднем 20 минут); имеют в среднем относительно небольшой размер ($< 4 \times 10^4$ мк³) и состоят из около 150 нейтрофилов; 2) «устойчивые рои» (persistent swarms) — формируются и растут в течение всего времени наблюдения (до 38 минут), достигая размера $> 6 \times 10^5$ мк³, как за счет постоянной миграции нейтрофилов, так и за счет слияния с более мелкими «роями». Выявленная авторами связь между размером и устойчивостью «роев» согласуется с представлением о том, что нейтрофилы сами генерируют сигналы, которые вызывают роение, и что, как только «рой» достигает определенного размера, они формируют большой сигнальный центр, который может подавить конкурирующие близлежащие сигналы [27]. Таким образом, хотя в настоящее время не существует единого определения роения нейтрофилов [22], учитывая его ключевые характеристики, можно сказать, что это комплексный координированный и строго контролируемый в первую очередь самими нейтрофилами процесс, который характеризуется ранним, постепенно ускоряющимся, экспоненциальным накоплением нейтрофилов

в местах инфекции или травмы и быстро осеивается, как только это место изолируется от окружающих здоровых тканей [72, 81].

Ключевым фактором, увеличивающим радиус рекрутирования нейтрофилов при роении, является лейкотриен В₄ (LTB₄). Лейкотриены, относящиеся вместе с простагландинами и тромбоксанами к эйкозаноидам, являются липидными медиаторами и одними из основных регуляторов воспаления [9]. LTB₄ синтезируется из арахидоновой кислоты путем последовательного действия цитозольной фосфолипазы А₂ (сPLA₂), 5-липоксигеназы (5-LOX), которая обильно экспрессируется в нейтрофилах, и лейкотриен А₄ гидролазы (LTA₄H) [39, 82]. При этом нейтрофилы имеют высокоаффинные BLT1-рецепторы (LTB₄-рецепторы), в результате чего LTB₄ нейтрофильного происхождения оказывает аутокринное и паракринное влияние [82]. В процессе роения LTB₄ быстро (в течение нескольких минут) синтезируется и секретируется «первой порцией» мигрировавших нейтрофилов («нейтрофилы-пионеры») и выступает в роли межклеточного коммуникатора и молекулы-ретранслятора сигнала, усиливающего целенаправленное движение нейтрофильной клеточной популяции [58, 66]. Важнейшим стоп-сигналом для процесса роения является гомологичная десенсбилизация определенного типа рецепторов, сопряженных с G-белком (G-protein coupled receptors, GPCR), соответствующим лигандом: накопление нейтрофилов в виде «роя» приводит к генерации поля с постоянно увеличивающимся количеством LTB₄ и хемокина CXCL2, в результате чего их рецепторы LTB₄R1 (для LTB₄) и CXCR2 (для CXCL2) перестают отвечать на гомологичные сигналы [66]. Кроме того, нейтрофилы генерируют липоксин А₄ (LXA₄) и резольвин Е3 (RvE3), которые также вносят свой вклад в остановку роения и разрешение воспаления [72].

Важно отметить, что роение является селективным кооперативным поведением нейтрофилов, запускаемым определенными мишенями, размер которых превышает пороговое значение, и отличается от фагоцитоза [50, 72]. Изучение роения человеческих нейтрофилов *ex vivo* с использованием частиц зимозана (препарат клеточной стенки дрожжей) показало, что «рой» нейтрофилов формируется только вокруг частиц с размером > 17,5 мкм² (что соответствует кластеру из более 3 частиц зимозана) и расположенных на расстоянии > 20 мкм друг от друга; более мелкие кластеры (из 1-2 частиц зимозана) фагоцитируются отдельными нейтрофилами без образования «роя» [72].

Микроанализ с использованием живых клеток *C. albicans*, *C. auris*, *C. glabrata* (*Nakaseomyces*

glabratus), а также конидий *Aspergillus fumigatus*, сгруппированных в кластеры диаметром 100 мкм, показал, что через 30 минут после добавления к грибам нейтрофилы человека формируют мощное, синхронизированное, устойчивое роение в отношении кластеров с количеством клеток 100+, особенно *C. albicans* [50]. В отношении кластеров из 20-100 дрожжевых клеток нейтрофилы могут вести себя по-разному: формировать «рой» через более длительный промежуток времени или образовывать «транзитный рой» (transient swarm), который саморазрешается со временем, или «динамический рой» (dynamic swarm), меняющий размер в течение периода наблюдения, но сохраняющийся до его окончания. Дрожжевые клетки в количестве менее 20 не вызывают роения нейтрофилов, что еще раз демонстрирует разницу между ситуациями, когда целесообразно роение, а когда — фагоцитоз. На основании полученных данных авторы исследования сделали следующие выводы: кластеры живых клеток *C. albicans* могут вызывать роение нейтрофилов — более сильную и сложную реакцию, чем простое скопление нейтрофилов, вызванное одиночными грибковыми клетками; динамика этой реакции зависит как от свойств микробной мишени, так и от самих нейтрофилов; данный процесс способен ограничивать рост грибков [50]. Эффективность роения в сдерживании грибкового роста зависит от количества нейтрофилов, доступных для роения в одном месте. При этом по отношению к *C. albicans* сдерживание роста роением нейтрофилов проявляется, во-первых, в виде значительной задержки прорастания дрожжевых форм в гифы; во-вторых, рост формирующихся из «выживших» дрожжевых клеток гиф сдерживается роением нейтрофилов более 10 часов, и, лишь спустя в среднем около 11 часов, гифам в конечном итоге удается пенетрировать окружающий их «рой» и избежать ограничений, в результате чего через 10 часов колонии *C. albicans*, атакованных «роями» нейтрофилами, имеют размер в 3 раза меньше, чем колонии грибов, не контактировавших с нейтрофилами. Аналогичные результаты были получены и в отношении ограничения роста *C. glabrata*, *C. auris*, *A. fumigatus*. Однако «рой» нейтрофилов, сформировавшиеся против *C. auris* и *C. glabrata*, оказались меньше, чем против *C. albicans*, несмотря на то, что начальные кластеры дрожжевых клеток были одинакового размера. Авторы установили, что возможной причиной, приводящей к формированию более крупных «роев» нейтрофилов вокруг *C. albicans*, является способность последней к трансформации из дрожжевой формы в гифальную, в то время как *C. auris* и *C. glabrata* не способны к гифообразованию [50].

В более позднем исследовании этой же группы ученых было особо отмечено значение LTB_4 в процессе роения нейтрофилов и ограничении грибкового роста *C. albicans* и подробно изучены механизмы его биосинтеза в нейтрофилах [49]. Авторы проводили исследования нейтрофилов костного мозга мышей, нокаутных (knockout) по генам, кодирующим синтез двух основных ферментов, задействованных в биосинтезе LTB_4 : $alox5^{-/-}$ мыши лишены гена фермента 5-LOX; $lta4h^{-/-}$ мыши – гена фермента LTA_4H . Учитывая, что LTB_4 является стимулятором фагоцитоза и продукции ROS, у нейтрофилов этих двух групп мышей наблюдалось ожидаемое снижение фагоцитарных показателей в отношении дрожжевых форм *C. albicans* по сравнению с мышами дикого типа (wild-type), но эти различия корректировались путем добавления экзогенного LTB_4 . Также обе группы нокаутных животных демонстрировали выраженные нарушения в роении нейтрофилов по отношению к кластерам живых клеток *C. albicans* диаметром 100 мкм и в ограничении их роста. Однако эти функции не восстанавливались при добавлении экзогенного LTB_4 . Кроме того, добавление экзогенного LTB_4 к нейтрофилам мышей дикого типа нарушало их способность к роению и ограничению грибкового роста *C. albicans*. Из чего авторами был сделан вывод, что ключевое значение для роения нейтрофилов имеет не наличие LTB_4 , а его сигналинг с участием рецепторов VLT1, что было подтверждено экспериментально. Также авторы получили еще один очень интересный результат: при смешивании 1:1 нейтрофилов мышей $alox5^{-/-}$ и мышей $lta4h^{-/-}$ происходило значительное (но не полное) восстановление их способности к роению, и ограничение ими грибкового роста было сопоставимо с показателями нейтрофилов мышей дикого типа; полное восстановление наблюдалось при смешивании 1:1 нейтрофилов нокаутных мышей с клетками животных дикого типа. Полученные результаты позволили предположить, что клетки с дефектами на разных этапах образования LTB_4 могут сотрудничать и компенсировать свои нарушения, чтобы восстановить способность к роению и ограничению роста грибов, путем трансклеточного биосинтеза LTB_4 ; нейтрофилы $lta4h^{-/-}$ синтезируют лейкотриен A_4 (LTA_4), который является предшественником LTB_4 , и делятся им с клетками $alox5^{-/-}$, завершающими синтез LTB_4 и секретирующими его во внеклеточное пространство. Таким образом, для процесса роения ключевым моментом является координированное клеточное высвобождение LTB_4 , что отличает его от таких «традиционных» функций нейтрофилов как фагоцитоз и продукция ROS, для выполнения которых достаточно внесения

LTB_4 из экзогенного источника, и обязательное участие рецепторов VLT1. Роение является уникальной функцией «более высокого порядка», основанной на согласованном взаимодействии нейтрофилов, и представляет собой нечто большее, чем просто сумма активностей, проявляемых отдельными нейтрофилами [49].

Значимость влияния гифальной формы *C. albicans* на продукцию нейтрофилами ключевого фактора роения, LTB_4 , подтверждена в работе группы ученых из Германии [39]. Авторы в исследованиях *in vitro* показали, что именно гифы, но не дрожжевые формы *C. albicans*, вызывают в нейтрофилах человека Ca^{2+} -зависимую активацию 5-LOX и биосинтез LTB_4 уже через 30 минут совместной инкубации. При этом было установлено, что данный эффект реализуется при воздействии на нейтрофилы только жизнеспособных гиф, но не гиф, инактивированных нагреванием или УФО. В попытке идентифицировать молекулярные грибковые паттерны, индуцирующие образование LTB_4 , и соответствующие им распознающие рецепторы на нейтрофилах авторы протестировали такие вещества как β -глюкан, маннан, хитин. Ни один из перечисленных лигандов в одиночку не вызывал нейтрофильной продукции LTB_4 . Однако зимозан, содержащий различные белково-углеводные комплексы и стимулирующий нейтрофильные рецепторы TLR2 и дектин-1, а также комбинация β -глюкана, действующего через рецептор дектин-1, и P3Cys, агониста TLR2, индуцировали образование LTB_4 . В связи с этим авторами был сделан вывод, что запуск синтеза LTB_4 в нейтрофилах связан с комплексным воздействием нескольких гифаспецифических молекулярных паттернов на нейтрофильные рецепторы TLR2 и дектин-1 с последующим сигналингом, опосредованным тирозинкиназой SYK (spleen tyrosine kinase) и цитозольным адаптерным белком MYD88 (myeloid differentiation primary response 88) [39].

Еще одним важным результатом исследования роения нейтрофилов в отношении живых клеток грибов явилось обнаружение НВЛ, высвобождаемых более чем через 4 часа от начала эксперимента нейтрофилами 100% «роев», сформировавшихся вокруг кластеров живых *C. albicans* [50]. Именно НВЛ, как установили исследователи, играли ключевую роль в ограничении роста *C. albicans* «роями». При этом уровень высвобождения НВЛ против *C. albicans*, прорастающих в гифы, был выше по сравнению с выраженностью нетоза по отношению к мутантному штамму *C. albicans*, характеризующемуся только дрожжевой формой (yeast-locked strain), что опять-таки указывает на значимость роли гиф как для процесса роения, так и для ловушкообразования [50].

При изучении роения нейтрофилов, полученных от пациентов с хронической гранулематозной болезнью (ХГБ), имеющих генетически обусловленные дефекты белков NADPH-оксидазного комплекса и, как следствие, нарушение продукции фагоцитами ROS, авторами было выявлено, что без образования ROS роение нейтрофилов в отношении *C. albicans* усиливается и «рои» достигают более крупных размеров, что согласуется с наличием выраженных воспалительных и гранулематозных проявлений у пациентов с ХГБ. Однако, несмотря на большие размеры «роев» нейтрофилов, при ХГБ значительно снижается их способность к уничтожению и ограничению грибкового роста и высвобождению НВЛ, что, с одной стороны, отражает значимость участия в этих процессах ROS [50]; с другой стороны, может являться одной из причин рецидивирующих тяжело протекающих грибковых инфекций у пациентов с ХГБ.

Одним из возможных объяснений усиления роения нейтрофилов в отношении грибов у пациентов с ХГБ может быть повышенная нейтрофильная продукция ЛТВ₄ в ответ на грибковые компоненты, как было показано в работе группы американских исследователей на мышинной модели ХГБ [82]. Авторы установили, что через 30 минут после стимуляции *in vitro* частицами зимозана продукция ЛТВ₄ нейтрофилами мышей с ХГБ в 10 раз выше, чем у нейтрофилов дикого вида, что, в отсутствие активности NADPH-оксидазного комплекса, связано с мощным притоком внутриклеточного кальция, приводящего к последовательной активации цитозольной фосфолипазы А2 и 5-LOX и синтезу ЛТВ₄, который, в свою очередь, аутокринно влияя на нейтрофилы через рецепторы BLT1, усиливает приток кальция и синтез самого себя, формируя патологическую петлю положительной обратной связи [82].

Группой ученых из Канады был изучен ответ нейтрофилов при кандидемии в мышинной модели с использованием сканирующей конфокальной интравитальной микроскопии, визуализирующей легочную циркуляцию *in vivo* [59]. Легкое — это орган, «населенный» нейтрофилами даже в отсутствие воспаления (в стационарном состоянии), и большинство легочных нейтрофилов входят в клеточный состав сосудистого компартмента, т. е. располагаются преимущественно внутрисосудисто [5]. Авторами было показано, что после внутривенного введения мышам *C. albicans*, моделирующего фунгемию, именно нейтрофилы сосудов легких обеспечивают немедленную защиту от грибкового патогена. При этом 70% визуализированных *C. albicans* секвестрировались в легочной циркуляции без последующего перемещения, а 30% временно

взаимодействовали со стенкой сосудов легких, затем возвращаясь в общий кровоток. Через 10-20 минут каждая секвестрированная в легочной микроциркуляции дрожжевая клетка *C. albicans* была окружена 2-3 нейтрофилами и затем фагоцитирована. При этом нейтрофилы после захвата *C. albicans* оставались на месте в просвете сосуда и формировали кластеры, к которым с дальних расстояний «подтягивались» другие нейтрофилы, в результате чего кластеры увеличивались в размерах, что напоминало процесс роения. Аналогичные результаты были продемонстрированы и после введения биочастиц зимозана (из *Saccharomyces cerevisiae*). Однако введение микросфер из искусственного материала, клеток грамотрицательных (*Escherichia coli*) и грамположительных (*Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*) бактерий не вызывало подобного феномена в сосудах легких, хотя и сопровождалось фагоцитозом объектов. Авторы сделали вывод, что легочная внутрисосудистая кластеризация/роение нейтрофилов — это уникальная реакция именно на компоненты клеточной стенки грибковых патогенов, в которой, также как и в хемотаксисе и фагоцитозе, важную иницирующую роль играют компоненты комплемента С3а и С5а, при участии которых происходит индукция синтеза нейтрофильного ЛТВ₄, необходимого для роения. Дальнейшие наблюдения показали, что образующиеся в сосудах легких *C. albicans*-ассоциированные кластеры нейтрофилов вызывают развитие капиллярита, выявляемого при гистологическом исследовании через 4 часа после заражения животных, с нарастающей гипоксемией и альвеолярным кровотечением [59].

Для изучения взаимоотношений нейтрофилов человека с *C. albicans* при кандидемии авторами была разработана модель, имитирующая микроциркуляторное русло человеческих легких [59]. В специальную проточную камеру засекали первичные эндотелиальные клетки микрососудов легких человека, затем к ним добавляли дрожжевые формы *C. albicans* и человеческие нейтрофилы, полученные из периферической крови. В условиях потока клетки *C. albicans* быстро адгезировались к эндотелиоцитам и в течение 10 секунд привлекали нейтрофилы, которые осуществляли фагоцитоз и начинали формировать кластеры примерно через 1 минуту. Через 30 минут эти нейтрофильные кластеры нарушали кровоток, имитируемый в проточной камере и микрофлюидном устройстве с диаметром канала 100 мкм, моделирующем венулы человека. Так же как у животных, в кластеризации человеческих нейтрофилов ключевую роль играл ЛТВ₄. Таким образом, авторами продемонстрировали, что лег-

кие играют важную роль в немедленном ответе на кандидемии через процесс, опосредованный нейтрофилами, которые осуществляют фагоцитоз дрожжевых форм *S. albicans*, предотвращая таким образом их последующий переход в инвазивные гифальные формы. Кроме того, ими впервые было показано, что при кандидемии развивается быстрое LTB_4 -опосредованное внутрисосудистое роение нейтрофилов, являющееся, с одной стороны, специфической защитной реакцией на грибковые патогены, но, с другой стороны, приводящее в итоге к патологическим последствиям, наблюдаемым у пациентов с кандидозным сепсисом [59].

На сегодняшний день не вызывает сомнений, что нейтрофильные гранулоциты являются гетерогенной популяцией клеток, характеризующейся как фенотипической и морфологической, так и функциональной пластичностью и разнообразием [5, 6, 7, 41, 65], проявляющимися при различных заболеваниях, включая грибковые инфекции [76]. В 2013 году группой ученых из США и Японии было установлено, при определенных условиях мышинные нейтрофилы могут дифференцироваться в гибридную популяцию, демонстрирующую свойства и нейтрофилов, и дендритных клеток, — PMN-DC (polymorphonuclear leukocytes (PMN) — полиморфноядерные лейкоциты; dendritic cells (DC) — дендритные клетки) [62]. Мышинные PMN-DC имеют морфологию дендритных клеток и экспрессируют такие их маркеры, как MHC II класса, CD11c, CD80, CD86, CD40, с сохранением при этом экспрессии и маркеров нейтрофилов: Ly6G, Ly6C, CD11b и CXCR2. PMN-DC способны, подобно нейтрофилам, осуществлять антимикробную активность путем фагоцитоза и образования НВЛ, и в то же время демонстрируют, подобно DC, свойства антигенпрезентирующих клеток [62].

В 2018 году группой американских исследователей были опубликованы данные по изучению роли PMN-DC при системном кандидозе, легочном бластомикозе и аспергиллезе в модели на животных [40]. PMN-DC, полученные авторами из клеток-предшественников нейтрофилов в условиях *ex vivo*, демонстрировали более выраженное прямое киллинговое действие в отношении дрожжевых форм *S. albicans*, чем классические нейтрофилы, уничтожая 70% грибковых клеток после 4-часовой совместной инкубации. Было установлено, что PMN-DC используют такие защитные механизмы, как фагоцитоз, генерируя при этом NO и ROS, и образование НВЛ. Сканирующая электронная микроскопия показала, что НВЛ, высвобождаемые PMN-DC, толще и связаны с большим количеством белковоподобного материала, чем НВЛ, высвобождаемые классиче-

скими нейтрофилами, на основании чего ученые сделали предположение о возможной большей «нагруженности» этих НВЛ антимикробными веществами и, как следствие, о более выраженном их киллинговом потенциале по отношению к грибковым патогенам [40].

Также авторы установили, что при грибковой инфекции (легочной бластомикоз) у мышей происходит дифференцировка небольшой части (около 1%) нейтрофилов в PMN-DC, однако на долю этой малой по численности популяции приходится 15% уничтоженных дрожжевых клеток, что отражает выраженную способность PMN-DC распознавать и быстро убивать грибковых патогенов [40]. Аналогичные результаты были получены при интратрахеальном заражении мышей спорами *A. fumigatus*: через 48 часов после заражения 0,7% нейтрофилов дифференцировалось в PMN-DC; при этом споры *A. fumigatus*, как и при бластомикозе, чаще ассоциировались с PMN-DC и уничтожались ими с большей скоростью, чем классическими нейтрофилами. Одной из возможных причин подобных различий, как предположили авторы, может быть более выраженная экспрессия паттерн-распознающих рецепторов (pattern recognition receptors, PRR) на мембране PMN-DC [40].

При системном кандидозе (СК), смоделированном путем внутривенного введения мышам дрожжевых форм *S. albicans*, дифференцировка нейтрофилов в PMN-DC была неполной и небольшое количество $CD11c^+MHC-II^+$ нейтрофилов идентифицировалось преимущественно в тканях почки — первом органе-мишени при СК у животных. Учитывая, что PMN-DC продемонстрировали выраженный эффективный киллинг по отношению к *S. albicans in vitro*, авторы предположили, что ограниченное количество дифференцированных PMN-DC может способствовать более тяжелому течению и возможному летальному исходу при СК. Косвенно потенциальная эффекторная роль PMN-DC при ИМ была подтверждена авторами путем адоптивного переноса мышам дикого типа с СК высокообогатенной (> 90%) популяции PMN-DC, полученной из клеток-предшественников нейтрофилов в условиях *ex vivo*, в результате которого через 24 часа происходило значительное снижение грибковой нагрузки в почках животных, в отличие от мышей, которым вводились классические нейтрофилы [40].

Изучение ключевой отличительной способности PMN-DC к процессингу и презентации антигена в сравнении с классическими нейтрофилами показало, что подкожное введение «нагруженных» грибковым антигеном кальнексином PMN-DC мышам, которым пред-

варительно были трансплантированы наивные трансгенные CD4⁺T-лимфоциты (Tg1807) с T-клеточным рецептором, распознающим грибковый кальнексин, вызывает через 7 суток более чем 15-кратное увеличение числа Tg1807 и более чем 100-кратное увеличение числа активированных (CD44⁺CD62L⁻) Tg1807 в дренирующих кожу лимфатических узлах по сравнению с животными-реципиентами контрольных PMN-DC (без кальнексина) и индуцирует антигенспецифический иммунный ответ Th17, продуцирующих IL-17, и Th1, вырабатывающих IFN γ . На основании комплекса полученных данных и учитывая нарастающую резистентность возбудителей ИГИ к антимикотическим препаратам, ученые сделали вывод о потенциальной возможности использования PMN-DC в качестве средства клеточной терапии тяжелых ИМ [40].

Нейтрофилы и возбудители инвазивного аспергиллеза

Сапрофитные мицелиальные грибы рода *Aspergillus* spp. широко распространены в окружающей среде, часто выделяются из почвы и разлагающейся растительности [16, 36]. Вследствие этого человек в среднем ежедневно вдыхает до 500–5000 спор этого грибка, которые в большинстве случаев удаляются преимущественно за счет мукоцилиарного клиренса и фагоцитоза, не вызывая развития заболевания [36]. Иммунокомпрометированные пациенты, особенно с нейтропенией, а также с качественными дефектами фагоцитов, например, с ХГБ, являются группой риска для развития инвазивного аспергиллеза (ИА), вызываемого грибами *Aspergillus* spp. [89]. ИА является грибковой инфекцией, лидирующей по уровню смертности [26, 32], который превышает 40% [40] и может достигать до 90% [42].

Основным возбудителем ИА является *A. fumigatus* [46], отнесенный ВОЗ к группе патогенных грибов с критически высоким уровнем приоритета [88]. При ИА заражение человека происходит через ингаляцию конидий гриба, которые претерпевают ряд морфологических изменений и прорастают в гифы; гифы инвазируют легочную ткань, затем могут распространяться на окружающие ткани и диссеминировать через кровотоки с возможным развитием сино-назального, церебрального аспергиллеза, остеомиелита, в том числе и вертебрального, эндокардита, артрита, эндофтальмита, поражать кожу, селезенку, почки, желудочно-кишечный тракт и другие органы [16, 36, 46]. В уничтожении конидий *A. fumigatus* принимают участие и альвеолярные макрофаги, и нейтрофилы [54]. Однако при интратрахеальном введении конидий *A. fumigatus* мышам было показано, что деплеция альвеолярных макрофагов не влияет на способность

животных ограничивать прорастание конидий в легочной ткани за счет притока нейтрофилов [67]. Истощение же нейтрофилов за 24 часа до заражения мышей спорами *A. fumigatus* или в течение первых 3 часов после заражения делало животных высоковосприимчивыми к *A. fumigatus* с уровнем летальности 72%, в то время как среди мышей с деплецией нейтрофилов в более поздние сроки (> 6 часов) после инфицирования смертей от аспергиллеза не наблюдалось. Полученные данные позволили авторам сделать вывод, что именно нейтрофилы играют ключевую антиконидиальную роль в легких на ранних этапах развития инфекции, предотвращая, таким образом, их последующее прорастание в гифы и развитие инвазивного процесса [67].

В другой работе ученые из США изучали аспергиллезную инфекцию, вызванную разными штаммами *A. fumigatus*, на модели личинок рыб данио-рерио [75]. Важно отметить, что врожденный иммунный ответ данио-рерио на грибы рода *Aspergillus* имеет много общего с таковым у млекопитающих, включая клиренс грибка макрофагами и нейтрофилами, с уникальным преимуществом визуализации процессов в реальном времени в течение всего периода моделируемой инфекции [57, 74, 77, 78]. Авторами было показано, что быстро прорастающий штамм СЕА10 *A. fumigatus* (б. п. ш. СЕА10) лучше уничтожается и быстрее элиминируется из инфицированного организма личинок данио-рерио по сравнению с медленно прорастающим штаммом Af293 *A. fumigatus* (м. п. ш. Af293) [75]. При этом было установлено, что спустя 1 сутки после инфицирования *A. fumigatus* вокруг спор гриба начинают формироваться плотные скопления макрофагов, постепенно увеличивающиеся в размерах к 5-м суткам, причем вокруг спор б. п. ш. СЕА10 образуются более крупные сообщества, чем вокруг спор м. п. ш. Af293. Однако дальнейшие исследования показали, что не макрофаги, а нейтрофилы осуществляют высокоэффективный киллинг *A. fumigatus*, который зависит от прорастания спор в гифы, поэтому б. п. ш. СЕА10 в течение короткого времени стимулирует приток нейтрофилов и подвергается уничтожению ими, что способствует быстрому клиренсу грибкового патогена; м. п. ш. Af293 демонстрирует способность к более длительной персистенции вследствие меньшего привлечения нейтрофилов. Макрофаги же, формируя фагоцитарные кластеры и захватывая споры гриба на ранних стадиях инфекционного процесса, препятствуют их прорастанию и образуют для них своего рода «защитное убежище» относительно нейтрофил-опосредованного киллинга. На основании полученных результатов авторы сделали важный вывод о двух разных механизмах

вирулентности *A. fumigatus*: штаммы, подобные СЕА10, могут быстро прорасти *in vivo* и, следовательно, в условиях дефицита нейтрофилов (нейтропении) способны вызывать заболевание и диссеминировать по организму; штаммы же, подобные Af293, с одной стороны, не прорастают быстро, но, с другой стороны, могут сохраняться в организме хозяина в значительной степени «незамеченными». Эти различия отражают противоречие, лежащее в основе патогенеза аспергиллезной инфекции: в то время как прорастание спор в гифы необходимо для реализации патогенности, оно одновременно активирует иммунную систему и защитные, в первую очередь нейтрофил-опосредованные, механизмы, которые могут уничтожить грибок и предотвратить развитие заболевания [75].

В 2016 году группой европейских ученых были подробно изучены механизмы, используемые нейтрофилами человека для уничтожения конидий и гиф *A. fumigatus* [42]. Авторы установили, что распознавание конидий *A. fumigatus* человеческими нейтрофилами происходит с помощью интегрина CR3 (CD11b/CD18) и последующего PI3K-сигналинга, приводящего к запуску неокислительного (кислороднезависимого) механизма киллинга, включающего связывание ионов железа лактоферрином, высвобождаемым из специфических гранул нейтрофилов. Распознавание же гиф требует опсонизации IgG и, соответственно, участия FcγR на поверхности нейтрофилов с дальнейшей передачей сигнала по пути Syk-PI3K-PKC-α/β, активацией NADPH-оксидазного комплекса и миелопероксидазы (MPO) нейтрофилов и генерацией ROS (H₂O₂, HOCl), оказывающих внеклеточный цитотоксический эффект по отношению к гифам *A. fumigatus*. Значимость роли ROS иллюстрируется высокой частотой и летальностью ИА, вызванного *A. fumigatus*, у пациентов с ХГБ. Следует отметить еще как минимум три важных результата, полученных данной группой исследователей. Во-первых, было установлено, что гифы *A. fumigatus* индуцируют высвобождение НВЛ, которые, однако, не ингибируют прорастания конидий и не оказывают киллингового действия в отношении гиф *A. fumigatus*. Во-вторых, авторы определили, что формирование НВЛ в ответ на гифы *A. fumigatus* не требует участия кислородзависимых механизмов для своего формирования, что подтверждается на примере нейтрофилов от пациентов с ХГБ, демонстрирующих способность к ловушкообразованию в отношении гиф *A. fumigatus*, хотя и сниженную по сравнению с нейтрофилами здоровых доноров. В-третьих, было определено, что в цитотоксическом ответе нейтрофилов на *A. fumigatus* не задействованы

рецептор дектин-1 и сигнальный белок CARD9, в то время как они играют важную роль в нейтрофильных реакциях на *C. albicans*, что демонстрирует различие в нейтрофил-опосредованных механизмах уничтожения этих двух видов грибов [42].

Что касается механизмов ловушкообразования нейтрофилами, следует отметить, что, действительно, кроме описанного выше классического кислородзависимого нетоза, на сегодняшний день известны еще как минимум два механизма формирования НВЛ: 1) кислородзависимое высвобождение митохондриальной ДНК; 2) кислороднезависимое высвобождение ядерной ДНК через везикулы с образованием безъядерных нейтрофилов [23, 61, 69, 71, 79, 86, 89]. Так как в этих двух случаях нейтрофил остается жизнеспособным, то не все ученые считают корректным называть эти процессы нетозом; в качестве альтернативы предлагается использовать термин «витальный нетоз» [71].

Полученные группой Gazendam R.P. результаты [42] соотносятся с данными других исследований, в которых было показано, что конидии и гифы *A. fumigatus* способны индуцировать процесс ловушкообразования нейтрофилами человека, однако поглощение конидий нейтрофилами происходит раньше, чем образование НВЛ, поэтому фагоцитоз, а не нетоз является ключевым процессом, подавляющим прорастание спор *A. fumigatus*; в отношении гиф у НВЛ отсутствует способность к киллингу, однако они оказывают рост-ингибирующее действие на гифы за счет хелатирования ионов Zn²⁺ кальпротектином, входящим в их состав [64].

В то же время результаты исследования Gazendam R.P. и соавт. [42] несколько противоречат данным более ранней работы группы ученых из Швейцарии и Германии, посвященной изучению формирования и роли НВЛ при аспергиллезе у пациента с ХГБ после проведенной генотерапии [18]. Ими было показано, что нейтрофилы 8,5-летнего мальчика с X-сцепленной gp91^{phox}-дефицитной формой ХГБ и рефрактерным к терапии легочным аспергиллезом, вызванным *A. nidulans*, исходно были не способны формировать НВЛ. После генотерапии с использованием гамма-ретровирусного SF71 gp91^{phox}-вектора *A. nidulans*-инфекция полностью элиминировалась через 6 недель, что коррелировало с ростом числа нейтрофилов с восстановленной NADPH-оксидазной активностью и было обусловлено, по мнению авторов, именно влиянием НВЛ, ROS-зависимое образование которых также было реставрировано после генотерапии. Также авторами было высказано предположение, что гибель конидий происходит преимущественно за счет

внеклеточных механизмов, а не в результате фагоцитоза; и конидии, и гифы аспергиллов попадают в ловушки нейтрофилов и, вероятно, погибают внутри НВЛ под действием содержащихся в них в высокой концентрации антимикробных агентов [18]. Последнее предположение получило уточнение в следующей работе этой же группы исследователей [19]. Авторы установили, что основным антифунгальным компонентом НВЛ по отношению к *A. nidulans* является кальпротектиновый белковый комплекс, образованный субъединицами S100A8 и S100A9, хелатирующий ионы Zn^{2+} (что соотносится с результатами работы McCormick A. и соавт. [64]). При этом действие кальпротектина является дозозависимым: в низких концентрациях он проявляет фунгистатический эффект – ингибирует прорастание конидий и рост гиф *A. nidulans*; а в высоких концентрациях, которые могут иметь место в составе НВЛ *in vivo*, демонстрирует фунгицидное действие, вызывая повреждение клеточной стенки и внутренней структуры гриба. Обязательным условием для формирования НВЛ требуется прямой контакт гиф *A. nidulans* с нейтрофильными гранулоцитами и активация в них NADPH-оксидазного комплекса, что вызывает секрецию кальпротектина во внеклеточное пространство, как в свободном виде, так и в составе НВЛ, где он реализует антимикотическое действие по отношению к «захваченным» ловушками грибковым структурам [19].

Отчасти выявленные несоответствия результатов групп Gazendam R.P. [42] и Bianchi M. [18, 19], вероятно, могут быть связаны с изучением взаимоотношений нейтрофилов с разными видами грибов рода *Aspergillus* – *A. fumigatus* и *A. nidulans*. Так, в 2015 году международной группой исследователей из Канады, США и Франции был проведен сравнительный анализ *A. fumigatus* и *A. nidulans* в отношении их вирулентности и восприимчивости к нейтрофил-опосредованным механизмам уничтожения, учитывая, что *A. fumigatus* является доминирующим видом, вызывающим ИА, в отличие от более редко встречающегося вида *A. nidulans* [60]. Как известно, важным фактором вирулентности *A. fumigatus* является галактозаминогалактан (GAG) – экзополисахарид клеточной стенки, представляющий собой линейный гетерогликан, состоящий из варибельной комбинации галактозы и N-ацетилгалактозамина (GalNAc). GAG, в частности, опосредует адгезию к различным субстратам, включая клетки хозяина, и необходим для нормального формирования биопленки [45], а мутанты *A. fumigatus* с дефицитом GAG демонстрируют ослабленную вирулентность в мышинной модели ИА [44]. Авторами было установлено, что в клеточной стенке гиф *A. fumigatus* содержится боль-

шее количество GAG по сравнению с *A. nidulans*, и при этом он богаче GalNAc [60]. Более высокий уровень GalNAc-обогащенного GAG в клеточной стенке обуславливает не только большую способность к биопленкообразованию и повышенную инвазивность гифаспергиллов в тканях *in vivo*, но и влияет на их взаимоотношения с нейтрофилами. Более детальное изучение показало, что ассоциированный с клеточной стенкой GAG опосредует устойчивость к нейтрофильному NADPH-оксидаза-зависимому киллингу, но не за счет повышения резистентности к прямому токсическому действию ROS, а за счет увеличения устойчивости к компонентам образующихся в процессе нетоза НВЛ. Такое защитное действие GAG отчасти, вероятно, может быть связано с формированием своего рода капсулоподобной гифальной оболочки. Таким образом, *A. fumigatus*, продуцируя большее количество GAG, связанного с клеточной стенкой, более устойчив, чем *A. nidulans*, к уничтожению НВЛ, формирующимися при участии NADPH-оксидазы. Увеличение уровня ассоциированного с клеточной стенкой GAG у штаммов *A. nidulans* повышает устойчивость к НВЛ и увеличивает их вирулентность до того же уровня, что и у *A. fumigatus* [60].

В 2018 году в исследованиях группы ученых из США, посвященных изучению механизмов формирования НВЛ в отношении *A. fumigatus*, было показано, что в ответ на гифы *A. fumigatus* и человеческие, и мышинные нейтрофилы через стимуляцию рецепторов CR3 генерируют НВЛ в процессе «классического» нетоза – с участием NADPH-оксидаза-продуцируемых ROS и PAD4 [28], что не совпадает с результатами Gazendam R.P. и соавт. [42]. С другой стороны, американские исследователи установили, что формирующиеся НВЛ не участвуют в уничтожении грибковых гиф ни *in vitro*, ни *in vivo* в модели грибкового кератита у мышей, что соотносится с результатами группы Gazendam R.P. При этом нейтрофилы оказывают выраженный ростингибирующий эффект по отношению к гифам *A. fumigatus* за счет CR3-опосредованной нетоз-независимой секреции кальпротектина [28].

Необходимо отметить, что при развитии ИА происходит не только прорастание конидий гриба в гифы, но и их последующее дихотомическое ветвление, усиливающее инвазию. Для детального изучения взаимодействия нейтрофилов и гиф *A. fumigatus* на разных стадиях ветвления группой ученых из США в 2017 году было разработано устройство для микрофлюидного анализа «инфекция на чипе» (infection-on-a-chip), обладающее высоким пространственным и временным разрешением [37]. В центре устройства расположен внутренний порт для загрузки конидий с от-

ходящими от него узкими параллельными каналами, в которых происходит рост отдельных гиф (от центра к периферии); по наружному контуру устройства проходит круглый внешний порт, в который загружают нейтрофилы, и они мигрируют по каналам в направлении растущих гиф (от периферии к центру). Авторы установили, что в отсутствие нейтрофилов рост гиф *A. fumigatus* является линейным и редко (< 5%) сопровождается спонтанным ветвлением. Когда же гифа в узком канале «упирается» своей верхушкой в нейтрофил, она демонстрирует быстрое апикальное ветвление проксимальнее места контакта с нейтрофилом с формированием новых гифальных кончиков, количество которых пропорционально числу взаимодействующих нейтрофилов. Такую реакцию гиф авторы назвали «уклоняющееся ветвление» (evasive branching). В свою очередь нейтрофилы «не сдаются», прикрепляются к верхушкам новых ветвей и подавляют их рост, вызывая при этом временное снижение скорости роста главной гифы вследствие, вероятно, хелатирования железа с помощью лактоферрина. Однако по крайней мере одной гифальной ветви все-таки удается выйти из-под «нейтрофильного давления» и продолжить пенетрирующий рост. Взаимодействие нейтрофилов с растущими гифами приводит к развитию таких противогрибковых реакций, как роение, нетоз и генерация ROS. При этом степень ветвления гиф влияет на их восприимчивость к опосредованному нейтрофилами киллингу: наиболее разветвленные гифы вследствие своей меньшей толщины более уязвимы и погибают первыми. Таким образом, авторы сделали вывод, что индукция ветвления гиф *A. fumigatus* может подавлять развитие грибковой инфекции путем замедления пенетрации и повышения чувствительности гиф к повреждающему действию антимикробных нейтрофильных механизмов; однако при иммуносупрессии, когда количество нейтрофилов недостаточно или их активность подавлена, гифальное ветвление срабатывает как «маневр уклонения», с помощью которого гифы могут избежать взаимодействия с нейтрофилами и продолжить свой инвазивный рост. Учитывая высокую восприимчивость к ИА пациентов с нейтропенией, эти наблюдения показывают, что взаимодействие гиф *A. fumigatus* с малым числом нейтрофилов может фактически сделать инфекцию более агрессивной за счет увеличения числа кончиков гиф, проникающих в ткани [37].

Другая группа исследователей из США в 2021 году опубликовала результаты своей работы по изучению взаимодействия нейтрофилов и *A. fumigatus*, в ходе которой авторы, используя подход «инфекция на чипе», в условиях *in vitro*

смоделировали характерные для аспергиллезной инфекции условия микросреды и основных ее участников, включая грибок *A. fumigatus*, клетки врожденного иммунитета (нейтрофилы и моноциты), модель кровеносного сосуда с эндотелием и внеклеточный матрикс [46]. Ученые определили, что прорастание спор *A. fumigatus*, находящихся за пределами сосуда, и дальнейший рост гиф происходит значительно быстрее и с большей динамикой при наличии сосудистого эндотелия, который, вероятно, сам подает сигнал, увеличивающий скорость роста грибкового патогена и способность его гиф «прорываться» в просвет сосуда. Исследование реакции нейтрофилов на *A. fumigatus* показало, что их миграция из просвета сосуда через эндотелий увеличивается по мере прорастания конидий гриба и формирования гиф за пределами сосуда с наиболее выраженным подъемом миграции через 6-8 часов от начала гифообразования. При этом миграционная активность нейтрофилов в направлении гиф *A. fumigatus* возрастала в присутствии моноцитов, что продемонстрировало важность паракринного сигналинга для данного процесса. Учитывая, что, с одной стороны, в присутствии *A. fumigatus* у моноцитов активируются гены, кодирующие синтез MIP-1 α (CCL3) и MIP-1 β (CCL4) [29]; с другой стороны, эти цитокины стимулируют хемокinez и генерацию ROS нейтрофилами, авторы предположили, что именно они могут играть ключевую роль в регуляции миграционной активности нейтрофилов со стороны моноцитов при аспергиллезе. Дальнейший анализ показал, что при выходе из просвета сосуда к гифам *A. fumigatus* нейтрофилы покрывают их поверхность и формируют вокруг них «рои» при ключевом регулирующем влиянии LT β [46].

Важным открытием для расширения представления о взаимоотношениях нейтрофилов и возбудителей ИА явились результаты работы группы ученых из Германии и Венгрии, опубликованные в 2020 году [80]. Авторы впервые установили, что конидии *A. fumigatus* побуждают человеческие нейтрофилы к высвобождению определенного набора внеклеточных везикул (extracellular vesicles, EVs) с противогрибковыми свойствами (afEVs). Внеклеточные везикулы представляют собой отделяющиеся от клеток микрочастицы, размером от 50 нм до 1 мкм, заключенные в липидный бислой, выполняющие роль межклеточного коммуникативного средства и в том числе оказывающие плеiotропные иммуномодулирующие и антимикробные эффекты [20, 80, 85]. Интересно, что продукция нейтрофилами EVs в ответ на конидии мутантного штамма *A. fumigatus* с дефицитом пигмента 1,8-дигидроксинафталин-меланина была в 2 раза больше по

сравнению с образованием EVs на конидии дикого типа, что соотносится с данными других исследований, свидетельствующих об иммуноингибирующей активности меланина конидиальной оболочки *A. fumigatus* [15, 73, 84]. При этом спонтанно высвобождаемые EVs и EVs, высвобождаемые нейтрофилами в ответ на мутантный штамм, не обладали противогрибковым действием против *A. fumigatus* дикого типа, что, по-видимому, свидетельствует об адаптации противогрибкового эффекта нейтрофильных внеклеточных везикул к патогену [70]. Протеомный анализ показал, что afEVs обогащены содержанием таких антимикробных белков, как NE, MPO, катепсин G, азуроцидин, дефензин-1, и особенно кальпротектиновым комплексом (S100-A8, S100-A9). Нейтрофильные afEVs способны ограничивать рост *A. fumigatus*, влияя не столько на прорастание конидий, сколько подавляя удлинение и экспансию гиф. При этом afEVs обладают потенциальной фунгицидной активностью, реализующейся посредством способности связываться с клеточной стенкой гиф и вызывать ее прямое повреждение, проникать в цитоплазму и запускать механизмы клеточной смерти, доставляя в клетку «противогрибковый груз». Одним из механизмов уклонения гиф от влияния afEVs может быть их гиперветвление, которое наблюдали исследователи [80], что отчасти согласуется с результатами Ellett F. и соавт. [37]. В итоге авторы отметили, что, хотя еще многое предстоит изучить для полного представления роли внеклеточных везикул нейтрофилов в контроле аспергиллезной инфекции, исследование EVs в жидкости бронхоальвеолярного лаважа может стать потенциально полезным инструментом для диагностических и/или прогностических целей при ИА [80].

Заключение

Значимость роли нейтрофилов («микрофагов») в борьбе с инфекцией известна со времен Ильи Ильича Мечникова, подробно описавшего механизмы фагоцитоза в своей монографии «Невосприимчивость в инфекционных болезнях»,

впервые опубликованной в 1901 году [11]. С тех пор наши представления о противомикробных стратегиях нейтрофильных гранулоцитов не просто расширились, а, можно сказать, перешли на новый уровень как в понимании сложности и разнообразия механизмов их реализации, так и в возможностях по их изучению и моделированию в условиях *in vivo* и *ex vivo*. Взаимоотношения нейтрофилов с грибковыми патогенами, такими как *Candida* spp. и *Aspergillus* spp., осложняются тем, что эти эукариотические микроорганизмы обладают морфологической и транскрипционной пластичностью, способствующей их адаптации к условиям среды и реализации патогенности и одновременно влияющей на экспрессию молекулярных паттернов, необходимых для их распознавания и взаимодействия с факторами иммунной системы хозяина. Нейтрофилы демонстрируют «персоналифицированный подход» как в рецепции и сигналинге, так и в выборе последующих эффекторных реакций на грибковый патоген: фагоцитоз или нетоз, кислородзависимый или кислороднезависимый киллинг, дегрануляция или формирование внеклеточных везикул. При этом нейтрофилы являются не только исполнителями «чужой воли» (эндотелиоцитов, моноцитов, макрофагов), отвечая на запрос хемотаксисом и последующим фагоцитозом объекта, но и демонстрируют способность к координированному саморегулируемому поведению – роению, способствующему сдерживанию грибкового роста как в тканях, так и, возможно, в сосудистом русле. В контексте ИГИ часть нейтрофилов способна к трансформации в популяцию PMN-DC, вероятно, как для повышения эффективности киллинга возбудителя, так и для дополнительного подключения адаптивного иммунного ответа. Таким образом, имеющиеся данные и дальнейшее исследование механизмов антимикотической активности нейтрофильных гранулоцитов может стать основой для формирования новых патогенетических концепций, а также профилактических, терапевтических и диагностических подходов в отношении возбудителей ИМ.

Список литературы / References

1. Багирова Н.С. Инвазивные грибковые инфекции: пересмотр определений, новое в диагностике по данным EORTC/MSGERC // Злокачественные опухоли, 2020. Т. 10, № 3s1. С. 39-48. [Bagirowa N.S. Invasive fungal infections: revision of definitions, new in diagnostics according to EORTC/MSGERC data. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumours*, 2020, Vol. 10, no. 3s1, pp. 39-48. (In Russ.)]
2. Воробьева Н.В. Нейтрофилы – атипичные антигенпрезентирующие клетки // Вестник Московского университета. Серия 16: Биология, 2023. Т. 78, № 2. С. 55-63. [Vorobjeva N.V. Neutrophils are atypical antigen-presenting cells. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 16: Biologiya = Moscow University Biological Sciences Bulletin. Series 16. Biology*, 2023, Vol. 78, no. 2, pp. 55-63. (In Russ.)]
3. Гаффарова А.С., Хайтович А.Б. Факторы патогенности *Candida albicans* и их ПЦР-идентификация // Успехи медицинской микологии, 2017. Т. 17. С. 130–133. [Gaffarova A.S., Khaitovich A.B. Pathogenicity factors

of *Candida albicans* and their PCR identification. *Uspekhi meditsinskoy mikologii = Advances in Medical Mycology*, 2017, Vol. 17, pp. 130-133. (In Russ.)]

4. Долгушин И.И., Мезенцева Е.А. Нейтрофильные внеклеточные ловушки в борьбе с биопленкообразующими микроорганизмами: охотники или добыча? // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 2020. Т. 97, № 5. С. 468-481. [Dolgushin I.I., Mezentseva E.A. Neutrophil extracellular traps in the fight against biofilm-forming microorganisms: hunters or prey? *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2020, Vol. 97, no. 5, pp. 468-481. (In Russ.)]

5. Долгушин И.И., Мезенцева Е.А. Нейтрофильные гранулоциты: участие в гомеостатических и репаративных процессах. Часть I // Инфекция и иммунитет, 2020. Т. 10, № 4. С. 609-624. [Dolgushin I.I., Mezentseva E.A. Neutrophil granulocytes: participation in homeostatic and reparative processes. Part I. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2020, Vol. 10, no. 4, pp. 609-624. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-NGP-1257.

6. Долгушин И.И., Мезенцева Е.А. Нейтрофильные гранулоциты: участие в гомеостатических и репаративных процессах. Часть II // Инфекция и иммунитет, 2021. Т. 11, № 1. С. 25-41. [Dolgushin I.I., Mezentseva E.A. Neutrophil granulocytes: participation in homeostatic and reparative processes. Part II. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2021, Vol. 11, no. 1, pp. 25-41. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-NGP-1258.

7. Долгушин И.И., Мезенцева Е.А., Савочкина А.Ю., Кузнецова Е.К. Нейтрофил как «многофункциональное устройство» иммунной системы // Инфекция и иммунитет, 2019. Т. 9, № 1. С. 9-38. [Dolgushin I.I., Mezentseva E.A., Savochkina A.Y., Kuznetsova E.K. Neutrophil as a multifunctional relay in immune system. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2019, Vol. 9, no. 1, pp. 9-38. (In Russ.)] doi:10.15789/2220-7619-2019-1-9-38.

8. Иванов А.А., Куличенко Т.В. *Candida auris*: проблемы диагностики и лечения // Вопросы современной педиатрии, 2020. Т. 19, № 1. С. 20-25. [Ivanov A.A., Kulichenko T.V. *Candida auris*: Problems in Diagnostics and Management. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*, 2020, Vol. 19, no. 1, pp. 20-25. (In Russ.)]

9. Караман Ю.К., Лобанова Е.Г. Эндоканнабиноиды и эйкозаноиды: биосинтез, механизмы их взаимосвязи, роль в иммунных процессах // Медицинская иммунология, 2013. Т. 15, № 2. С. 119-130. [Karaman Yu.K., Lobanova E.G. Endocannabinoids and eicosanoids: biosynthesis and interactions with immune response. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2013, Vol. 15, no. 2, pp. 119-130. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2013-2-119-130.

10. Матосова Е.В., Андрюков Б.Г. Антимикробные механизмы нейтрофилов как перспективные мишени для фармакологической модуляции неспецифической защиты организма // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 2018. Т. 95, № 3. С. 96-105. [Matosova E.V., Andryukov B.G. Antimicrobial mechanisms of neutrophils as perspective targets for pharmacological modulation of non-specific protection of the organism. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2018, Vol. 95, no. 3, pp. 96-105. (In Russ.)]

11. Мечников И.И. Невосприимчивость в инфекционных болезнях. 3-е изд. М.: URSS, 2011. 708 с. [Mechnikov I.I. *Immunity in infectious diseases*. 3rd ed]. Moscow: URSS, 2011. 708 p.

12. Попова М.О. Диагностика и лечение инвазивных микозов в гематологии и трансплантации костного мозга [Электронный ресурс]. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова. 43 с. Режим доступа: <https://fdbmtspb.com/wp-content/uploads/2024/07/Kniga-diagnostika-i-lechenie-im-v-gematologii-i-tgsk-2024.pdf>. (Дата обращения: 07.11.2024). [Popova M.O. *Diagnostics and treatment of invasive mycoses in hematology and bone marrow transplantation* [Electronic resource]. First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University. 43 p. Available at: <https://fdbmtspb.com/wp-content/uploads/2024/07/Kniga-diagnostika-i-lechenie-im-v-gematologii-i-tgsk-2024.pdf>. (Date of access: November 7, 2024).

13. Сепсис (у взрослых): клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. М., 2024. 160 с. [Sepsis (in adults): Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation]. Moscow, 2024. 160 p.

14. Хостелиди С.Н., Козлова О.П., Шадринова О.В., Шагдилеева Е.В., Борзова Ю.В., Смирнов С.А., Сатурнов А.В., Успенская О.С., Рысев А.В., Пичугина Г.А., Гусев Д.А., Завражнов А.А., Колбин А.С., Руслякова И.А., Рубинчик В.Е., Соболев М.М., Танилова Л.И., Журавель С.В., Авдеенко Ю.Л., Шурпицкая О.А., Гордеева С.А., Богомолова Т.С., Оганесян Э.Г., Игнатьева С.М., Тараскина Е.А., Васильева Н.В. Инвазивные микозы в отделениях реанимации и интенсивной терапии (анализ данных регистров и обзор литературы) // Проблемы медицинской микологии, 2024. Т. 26, № 1. С. 3-21. [Khostelidi S.N., Kozlova O.P., Shadrivova O.V., Shagdileeva E.V., Borzova Yu.V., Smirnov S.A., Saturnov A.V., Uspenskaya O.S., Rysev A.V., Pichugina G.A., Gusev D.A., Zavrzhnov A.A., Kolbin A.S., Ruslyakova I.A., Rubinchik V.E., Sobol M.M., Tanilova L.I., Zhuravel S.V., Avdeenko Yu.L., Shurpitskaya O.A., Gordееva S.A., Bogomolova T.S., Oganesyanyan E.G., Ignatieva S.M., Taraskina E.A., Vasilyeva N.V. Invasive mycoses in intensive care units (analysis of registry data and literature review). *Problemy meditsinskoy mikologii = Problems in Medical Mycology*, 2024, Vol. 26, no. 1, pp. 3-21. (In Russ.)]

15. Akoumianaki T., Kyrmizi I., Valsecchi I., Gresnigt M.S., Samonis G., Drakos E., Boumpas D., Muszkieta L., Prevost M.-C., Kontoyiannis D.P., Chavakis T., Netea M.G., van de Veerdonk F.L., Brakhage A.A., El-Benna J., Beauvais A., Latge J.-P., Chamilos G. Aspergillus cell wall melanin blocks LC3-associated phagocytosis to promote pathogenicity. *Cell Host Microbe*, 2016, Vol. 19, no. 1, pp. 79-90.

16. Arastehfar A., Carvalho A., Houbraken J., Lombardi L., Garcia-Rubio R., Jenks J.D., Rivero-Menendez O., Aljohani R., Jacobsen I.D., Berman J., Oshero N., Hedayati M.T., Ilkit M., Armstrong-James D., Gabaldón T., Meletiadis J., Kostorzewa M., Pan W., Lass-Flörl C., Perlin D.S., Hoenigl M. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis: From basics to clinics. *Stud. Mycol.*, 2021, Vol. 100, no. 1, 100115. doi: 10.1016/j.simyco.2021.100115.
17. Ascioğlu S., Rex J.H., de Pauw B., Bennett J.E., Bille J., Crokaert F., Denning D.W., Donnelly J.P., Edwards J.E., Erjavec Z., Fiere D., Lortholary O., Maertens J., Meis J.F., Patterson T.F., Ritter J., Selleslag D., Shah P.M., Stevens D.A., Walsh T.J. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin. Infect. Dis.*, 2002, Vol. 34, no. 1, pp. 7-14.
18. Bianchi M., Hakkim A., Brinkmann V., Siler U., Seger R.A., Zychlinsky A., Reichenbach J. Restoration of NET formation by gene therapy in CGD controls aspergillosis. *Blood*, 2009, Vol. 114, no. 13, pp. 2619-2622.
19. Bianchi M., Niemiec M.J., Siler U., Urban C.F., Reichenbach J. Restoration of anti-*Aspergillus* defense by neutrophil extracellular traps in human chronic granulomatous disease after gene therapy is calprotectin-dependent. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2011, Vol. 127, no. 5, pp. 1243-1252.e7.
20. Brakhage A.A., Zimmermann A-K., Riveccio F., Corissa Visser C., Blango M.G. Host-derived extracellular vesicles for antimicrobial defense. *MicroLife*, 2021, Vol. 2, uqab003. doi: 10.1093/femsml/uqab003.
21. Branzk N., Lubojemska A., Hardison S.E., Wang Q., Gutierrez M.G., Brown G.D., Papayannopoulos V. Neutrophils sense microbe size and selectively release neutrophil extracellular traps in response to large pathogens. *Nat. Immunol.*, 2014, Vol. 15, no. 11, pp. 1017-1025.
22. Brown L., Yipp B.G. Neutrophil swarming: Is a good offense the best defense? *iScience*, 2023, Vol. 26, no. 9, 107655. doi: 10.1016/j.isci.2023.107655.
23. Burgener S.S., Schroder K. Neutrophil extracellular traps in host defense. *Cold Spring Harb Perspect Biol.*, 2019, Vol. 12, no. 7, a037028. doi: 10.1101/cshperspect.a037028.
24. Carvalho A., Cunha C., Bistoni F., Romani L. Immunotherapy of aspergillosis. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2012, Vol. 18, no. 2, pp. 120-125.
25. Casadevall A. Immunity to invasive fungal diseases. *Annu. Rev. Immunol.*, 2022, Vol. 40, pp. 121-141.
26. Casalini G., Giacomelli A., Antinori S. The WHO fungal priority pathogens list: a crucial reappraisal to review the prioritization. *Lancet Microbe*, 2024, Vol. 5, no. 7, pp. 717-724.
27. Chtanova T., Schaeffer M., Han S.J., van Dooren G.G., Nollmann M., Herzmark P., Chan S.W., Satija H., Camfield K., Aaron H., Striepen B., Robey E.A. Dynamics of neutrophil migration in lymph nodes during infection. *Immunity*, 2008, Vol. 29, no. 3, pp. 487-496.
28. Clark H.L., Abbondante S., Minns M.S., Greenberg E.N., Sun Y., Pearlman E. Protein deiminase 4 and CR3 regulate *Aspergillus fumigatus* and β -glucan-induced neutrophil extracellular trap formation, but hyphal killing is dependent only on CR3. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 1182. doi: 10.3389/fimmu.2018.01182.
29. Cortez K.J., Lyman C.A., Kottlil S., Kim H.S., Roilides E., Yang J., Fullmer B., Lempicki R., Walsh T.J. Functional genomics of innate host defense molecules in normal human monocytes in response to *Aspergillus fumigatus*. *Infect. Immun.*, 2006, Vol. 74, no. 4, pp. 2353-2365.
30. Cottier F., Hall R.A. Face/Off: The Interchangeable Side of *Candida albicans*. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2020, Vol. 9, 471. doi: 10.3389/fcimb.2019.00471.
31. De Pauw B., Walsh T.J., Donnelly J.P., Stevens D.A., Edwards J.E., Calandra T., Pappas P.G., Maertens J., Lortholary O., Kauffman C.A., Denning D.W., Patterson T.F., Maschmeyer G., Bille J., Dismukes W.E., Herbrecht R., Hope W.W., Kibbler C.C., Kullberg B.J., Marr K.A., Muñoz P., Odds F.C., Perfect J.R., Restrepo A., Ruhnke M., Segal B.H., Sobel J.D., Sorrell T.C., Viscoli C., Wingard J.R., Zaoutis T., Bennett J.E. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin. Infect. Dis.*, 2008, Vol. 46, no. 12, pp. 1813-1821.
32. Denning D.W. Global incidence and mortality of severe fungal disease. *Lancet Infect. Dis.*, 2024, Vol. 24, no. 7, pp. E428-E438.
33. Desai J.V., Lionakis M.S. The role of neutrophils in host defense against invasive fungal infections. *Curr. Clin. Microbiol. Rep.*, 2018, Vol. 5, no. 3, pp. 181-189.
34. Donnelly J.P., Chen S.C., Kauffman C.A., Steinbach W.J., Baddley J.W., Verweij P.E., Clancy C.J., Wingard J.R., Lockhart S.R., Groll A.H., Sorrell T.C., Bassetti M., Akan H., Alexander B.D., Andes D., Azoulay E., Bialek R., Bradsher R.W., Bretagne S., Calandra T., Caliendo A.M., Castagnola E., Cruciani M., Cuenca-Estrella M., Decker C.F., Desai S.R., Fisher B., Harrison T., Heussel C.P., Jensen H.E., Kibbler C.C., Kontoyiannis D.P., Kullberg B.-J., Lagrou K., Lamoth F., Lehrnbecher T., Loeffler J., Lortholary O., Maertens J., Marchetti O., Marr K.A., Masur H., Meis J.F., Morrissey C.O., Nucci M., Ostrosky-Zeichner L., Pagano L., Patterson T.F., Perfect J.R., Racil Z., Roilides E., Ruhnke M., Prokop C.S., Shoham S., Slavin M.A., Stevens D.A., Thompson G.R., Vazquez J.A., Viscoli C., Walsh T.J., Warris A., Wheat L.J., White P.L., Zaoutis T.E., Pappas P.G. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer and the mycoses study group education and research consortium. *Clin. Infect. Dis.*, 2020, Vol. 71, no. 6, pp. 1367-1376.
35. Du H., Bing J., Hu T., Ennis C.L., Nobile C.J., Huang G. *Candida auris*: Epidemiology, biology, antifungal resistance, and virulence. *PLoS Pathog.*, 2020, Vol. 16, no. 10, e1008921. doi: 10.1371/journal.ppat.1008921.
36. Earle K., Valero C., Conn D.P., Vere G., Cook P.C., Bromley M.J., Bowyer P., Gago S. Pathogenicity and virulence of *Aspergillus fumigatus*. *Virulence*, 2023, Vol. 14, no. 1, 2172264. doi: 10.1080/21505594.2023.2172264.

37. Ellett F., Jorgensen J., Frydman G.H., Jones C.N., Irimia D. Neutrophil interactions stimulate evasive hyphal branching by *Aspergillus fumigatus*. *PLoS Pathogens*, 2017, Vol. 13, no. 1, e1006154. doi: 10.1371/journal.ppat.1006154.
38. Fang W., Junqi W., Mingrong C., Zhu X., Du M., Chen C., Liao W., Zhi K., Pan W. Diagnosis of invasive fungal infections: challenges and recent developments. *J. Biomed. Sci.*, 2023, Vol. 30, no. 1, 42. doi: 10.1186/s12929-023-00926-2.
39. Fischer J., Gresnigt M.S., Werz O., Hube B., Garscha U. *Candida albicans*-induced leukotriene biosynthesis in neutrophils is restricted to the hyphal morphology. *FASEB J.*, 2021, Vol. 35, no. 10, e21820. doi: org/10.1096/fj.202100516rr.
40. Fites J.S., Gui M., Kernien J.F., Negoro P., Dagher Z., Sykes D.B., Nett J.E., Mansour M.K., Klein B.S. An unappreciated role for neutrophil-DC hybrids in immunity to invasive fungal infections. *PLoS Pathog.*, 2018, Vol. 14, no. 5, e1007073. doi: 10.1371/journal.ppat.1007073.
41. Ganesh K., Joshi M.B. Neutrophil sub-types in maintaining immune homeostasis during steady state, infections and sterile inflammation. *Inflamm. Res.*, 2023, Vol. 72, pp. 1175-1192.
42. Gazendam R.P., van Hamme J.L., Tool A.T.J., Hoogenboezem M., van den Berg J.M., Prins J.M., Vitkov L., van de Veerdonk F.L., van den Berg T.K., Roos D., Kuijpers T.W. Human neutrophils use different mechanisms to kill *Aspergillus fumigatus* conidia and hyphae: evidence from phagocyte defects. *J. Immunol.*, 2016, Vol. 196, no. 3, pp. 1272-1283.
43. Gómez-Gaviria M., Martínez-Álvarez J.A., Chávez-Santiago J.O., Mora-Montes H.M. *Candida haemulonii* Complex and *Candida auris*: Biology, Virulence Factors, Immune Response, and Multidrug Resistance. *Infect. Drug Resist.*, 2023, Vol. 16, pp. 1455-1470.
44. Gravelat F.N., Beauvais A., Liu H., Lee M.J., Snarr B.D., Chen D., Xu W., Kravtsov I., Hoareau C.M.Q., Vanier G., Urb M., Campoli P., Al Abdallah Q., Lehoux M., Chabot J.C., Ouimet M-C., Baptista S.D., Fritz J.H., Nierman W.C., Latgé J.P., Mitchell A.P., Filler S.G., Fontaine T., Sheppard D.C. *Aspergillus galactosaminogalactan* mediates adherence to host constituents and conceals hyphal β -glucan from the immune system. *PLoS Pathog.*, 2013, Vol. 9, no. 8, e1003575. doi: 10.1371/journal.ppat.1003575.
45. Gravelat F.N., Ejzykowicz D.E., Chiang L.Y., Chabot J.C., Urb M., Macdonald K.D., Al-Bader N., Filler S.G., Sheppard D.C. *Aspergillus fumigatus* MedA governs adherence, host cell interactions and virulence. *Cell. Microbiol.*, 2010, Vol. 12, no. 4, pp. 473-488.
46. Hind L.E., Giese M.A., Schoen T.J., Beebe D.J., Keller N., Huttenlocher A. Immune Cell Paracrine Signaling Drives the Neutrophil Response to *A. fumigatus* in an Infection-on-a-Chip Model. *Cell. Mol. Bioeng.*, 2021, Vol. 14, pp. 133-145.
47. Hoenigl M., Arastehfar A., Arendrup M.C., Brüggemann R., Carvalho A., Chiller T., Chen S., Egger M., Feys S., Gangneux J-P., Gold J.A.W., Groll A.H., Heylen J., Jenks J.D., Krause R., Lagrou K., Lamothe F., Prattes J., Sedik S., Wauters J., Wiederhold N.P., Thompson G.R. Novel antifungals and treatment approaches to tackle resistance and improve outcomes of invasive fungal disease. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2024, Vol. 37, no. 2, e0007423. doi: 10.1128/cmr.00074-23.
48. Hoenigl M., Salmanton-García J., Egger M., Gangneux J-P, Bicanic T., Arikian-Akdagli S., Alastruey-Izquierdo A., Klimko N., Barac A., Özenci V., Meijer E.F.J., Khanna N., Bassetti M., Rautemaa-Richardson R., Lagrou K., Adam K-M., Akalin E.H., Akova M., Arsenijevic V.A., Aujayeb A., Blennow O., Bretagne S., Danion F., Denis B., de Jonge N.A., Desoubeaux G., Drgona L., Erben N., Gori A., Rodríguez J.G., Garcia-Vidal C., Giacobbe D.R., Goodman A.L., Hamal P., Hammarström H., Toscano C., Lanternier F., Lass-Flörl C., Lockhart D.E.A., Longval T., Loughlin L., Matos T., Mikulska M., Narayanan M., Martín-Pérez S., Prattes J., Rogers B., Rahimli L., Ruiz M., Roilides E., Samarkos M., Scharmann U., Sili U., Sipahi O.R., Sivakova A., Steinmann J., Trauth J., Turhan O., Praet J.V., Vena A., White L., Willinger B., Tortorano A.M., Arendrup M.C., Koehler P., Cornely O.A. Guideline adherence and survival of patients with candidaemia in Europe: results from the ECMM Candida III multinational European observational cohort study. *Lancet Infect. Dis.*, 2023, Vol. 23, no. 6, pp. 751-761.
49. Hopke A., Lin T., Scherer A.K., Shay A.E., Timmer K.D., Wilson-Mifsud B., Mansour M.K., Serhan C.N., Irimia D., Hurley B.P. Transcellular biosynthesis of leukotriene B4 orchestrates neutrophil swarming to fungi. *iScience*, 2022, Vol. 25, no. 10, 105226. doi: 10.1016/j.isci.2022.105226.
50. Hopke A., Scherer A., Kreuzburg S., Abers M.S., Zerbe C.S., Dinuer M.C., Mansour M.K., Irimia D. Neutrophil swarming delays the growth of clusters of pathogenic fungi. *Nat. Commun.*, 2020, Vol. 11, no. 1, 2031. doi: 10.1038/s41467-020-15834-4.
51. Isles H.M., Loynes C.A., Alasmari S., Kon F.C., Henry K.M., Kadochnikova A., Hales J., Muir C.F., Keightley M-C., Kadirkamanathan V., Hamilton N., Lieschke G.J., Renshaw S.A., Elks P.M. Pioneer neutrophils release chromatin within *in vivo* swarms. *eLife*, 2021, Vol. 10, e68755. doi: 10.7554/eLife.68755.
52. Johnson C.J., Cabezas-Olcoz J., Kernien J.F., Wang S.X., Beebe D.J., Huttenlocher A., Ansari H., Nett J.E. The extracellular matrix of *Candida albicans* biofilms impairs formation of neutrophil extracellular traps. *PLoS Pathog.*, 2016, Vol. 12, no. 9, e1005884. doi: 10.1371/journal.ppat.1005884.
53. Johnson C.J., Davis J.M., Huttenlocher A., Kernien J.F., Nett J.E. Emerging fungal pathogen *Candida auris* evades neutrophil attack. *mBio*, 2018, Vol. 9, e01403-18. doi: 10.1128/mbio.01403-18.

54. Jones C.N., Ellett F., Robertson A.L., Forrest K.M., Judice K., Balkovec J.M., Springer M., Markmann J.F., Vyas J.M., Warren H.S., Irimia D. Bifunctional Small Molecules Enhance Neutrophil Activities Against *Aspergillus fumigatus* in vivo and in vitro. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 644. doi: 10.3389/fimmu.2019.00644.
55. Kasper L., Konig A., Koenig P.A., Gresnigt M.S., Westman J., Drummond R.A., Lionakis M.S., Groß O., Ruland J., Naglik J.R., Hube B. The fungal peptide toxin Candidalysin activates the NLRP3 inflammasome and causes cytolysis in mononuclear phagocytes. *Nat. Commun.*, 2018, Vol. 9, no. 1, 4260. doi: 10.1038/s41467-018-06607-1.
56. Kernien J.F., Johnson C.J., Nett J.E. Conserved inhibition of neutrophil extracellular trap release by clinical *Candida albicans* biofilms. *J. Fungi (Basel)*, 2017, Vol. 3, no. 3, 49. doi: 10.3390/jof3030049.
57. Koch B.E.V., Hajdamowicz N.H., Lagendijk E., Ram A.F.J., Meijer A.H. *Aspergillus fumigatus* establishes infection in zebrafish by germination of phagocytized conidia, while *Aspergillus niger* relies on extracellular germination. *Sci. Rep.*, 2019, Vol. 9, no. 1, 12791. doi: 10.1038/s41598-019-49284-w.
58. Lämmermann T., Afonso P., Angermann B., Wang J.M., Kastenmüller W., Parent C.A., Germain R.N. Neutrophil swarms require LTB4 and integrins at sites of cell death in vivo. *Nature*, 2013, Vol. 498, no. 7454, pp. 371-375.
59. Lee E.K.S., Gillrie M.R., Li L., Arnason J.W., Kim J.H., Babes L., Lou Y., Sanati-Nezhad A., Kyei S.K., Kelly M.M., Mody C.H., Ho M., Yipp B.G. Leukotriene B4-mediated neutrophil recruitment causes pulmonary capillaritis during lethal fungal sepsis. *Cell Host Microbe*, 2018, Vol. 23, no. 1, pp. 121-133.
60. Lee M.J., Liu H., Barker B.M., Snarr B.D., Gravelat F.N., Al Abdallah Q., Gavino C., Baistrocchi S.R., Ostapska H., Xiao T., Ralph B., Solis N.V., Lehoux M., Baptista S.D., Thammahong A., Cerone R.P., Kaminsky S.G.W., Guiot M.-C., Latgé J.-P., Fontaine T., Vinh D.C., Filler S.G., Sheppard D.C. The Fungal Exopolysaccharide galactosaminogalactan mediates virulence by enhancing resistance to neutrophil extracellular traps. *PLoS Pathog.*, 2015, Vol. 11, no. 10, e1005187. doi: 10.1371/journal.ppat.1005187.
61. Li Z., Yuan T. Neutrophil extracellular traps in adult diseases and neonatal bacterial infectious diseases: A review. *Heliyon*, 2024, Vol. 10, no. 1, e23559. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e23559.
62. Matsushima H., Geng S., Lu R., Okamoto T., Yao Y., Mayuzumi N., Kotol P.F., Chojnacki B.J., Miyazaki T., Gallo R.L., Takashima A. Neutrophil differentiation into a unique hybrid population exhibiting dual phenotype and functionality of neutrophils and dendritic cells. *Blood*, 2013, Vol. 121, no. 10, pp. 1677-1689.
63. Mba I.E., Nweze E.I. Mechanism of *Candida* pathogenesis: revisiting the vital drivers. *European Journal of Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2020, Vol. 39, pp. 1797-1819.
64. McCormick A., Heesemann L., Wagener J., Marcos V., Hartl D., Loeffler J., Heesemann J., Ebel F. NETs formed by human neutrophils inhibit growth of the pathogenic mold *Aspergillus fumigatus*. *Microbes Infect.*, 2010, Vol. 12, pp. 928-936. doi: 10.1016/j.micinf.2010.06.009.
65. McKenna E., Mhaonaigh A.U., Wubben R., Dwivedi A., Hurley T., Kelly L.A., Stevenson N.J., Little M.A., Molloy E.J. Neutrophils: Need for Standardized Nomenclature. *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 12, 602963. doi: 10.3389/fimmu.2021.602963.
66. Mihlan M., Glaser K.M., Epple M.W., Lämmermann T. Neutrophils: amoeboid migration and swarming dynamics in tissues. *Front. Cell. Dev. Biol.*, 2022, Vol. 10, 871789. doi: 10.3389/fcell.2022.871789.
67. Mircescu M.M., Lipuma L., van Rooijen N., Pamer E.G., Hohl T.M. Essential role for neutrophils but not alveolar macrophages at early time points following *Aspergillus fumigatus* infection. *J. Infect. Dis.*, 2009, Vol. 200, no. 4, pp. 647-656.
68. Noble S.M., Gianetti B.A., Witchley J.N. *Candida albicans* cell-type switching and functional plasticity in the mammalian host. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2017, Vol. 15, no. 2, pp. 96-108.
69. Pfister H. Neutrophil Extracellular Traps and Neutrophil-Derived Extracellular Vesicles: Common Players in Neutrophil Effector Functions. *Diagnostics*, 2022, Vol. 12, no. 7, 1715. doi: 10.3390/diagnostics12071715.
70. Rafiq M., Riviuccio F., Zimmermann A., Visser C., Bruch A., Krüger T., Rojas K.G., Kniemeyer O., Blango M.G., Brakhage A.A. PLB-985 neutrophil-like cells as a model to study *Aspergillus fumigatus* pathogenesis. *mSphere*, 2022, Vol. 7, no. 1, e00940-21. doi: 10.1128/msphere.00940-21.
71. Ravindran M., Khan M.A., Palaniyar N. Neutrophil extracellular trap formation: physiology, pathology, and pharmacology. *Biomolecules*, 2019, Vol. 9, no. 8, 365. doi: 10.3390/biom9080365.
72. Reátegui E., Jalali F., Khankhel A.H., Wong E., Cho H., Lee J., Serhan C.N., Dalli J., Elliott H., Irimia D. Microscale arrays for the profiling of start and stop signals coordinating human-neutrophil swarming. *Nat. Biomed. Eng.*, 2017, Vol. 1, 0094. doi: 10.1038/s41551-017-0094.
73. Reedy J.L., Jensen K.N., Crossen A.J., Basham K.J., Ward R.A., Reardon C.M., Harding H.B., Hepworth O.W., Simaku P., Kwaku G.N., Tone K., Willment J.A., Reid D.M., Stappers M.H.T., Brown G.D., Rajagopal J., Vyas J.M. Fungal melanin suppresses airway epithelial chemokine secretion through blockade of calcium fluxing. *Nat. Commun.*, 2024, Vol. 15, no. 1, 5817. doi: 10.1038/s41467-024-50100-x.
74. Rosowski E.E., Knox B.P., Archambault L.S., Huttenlocher A., Keller N.P., Wheeler R.T., Davis J.M. The Zebrafish as a model host for invasive fungal infections. *J. Fungi (Basel)*, 2018, Vol. 4, no. 4, 136. doi: 10.3390/jof4040136.
75. Rosowski E.E., Raffa N., Knox B.P., Golenberg N., Keller N.P., Huttenlocher A. Macrophages inhibit *Aspergillus fumigatus* germination and neutrophil-mediated fungal killing. *PLoS Pathog.*, 2018, Vol. 14, no. 8, e1007229. doi: 10.1371/journal.ppat.1007229.

76. Scherer A.K., Hopke A., Sykes D.B., Irimia D., Mansour M.K. Host defense against fungal pathogens: Adaptable neutrophil responses and the promise of therapeutic opportunities? *PLoS Pathog.*, 2021, Vol. 17, no. 7, e1009691. doi: 10.1371/journal.ppat.1009691.
77. Schoen T.J., Calise D.G., Bok J.W., Giese M.A., Nwagwu C.D., Zarnowski R., Andes D., Huttenlocher A., Keller N.P. *Aspergillus fumigatus* transcription factor ZfpA regulates hyphal development and alters susceptibility to antifungals and neutrophil killing during infection. *PLoS Pathog.*, 2023, Vol. 19, no. 5, e1011152. doi: 10.1371/journal.ppat.1011152.
78. Schoen T.J., Rosowski E.E., Knox B.P., Bennin D., Keller N.P., Huttenlocher A. Neutrophil phagocyte oxidase activity controls invasive fungal growth and inflammation in zebrafish. *J. Cell Sci.*, 2019, Vol. 133, no. 5, jcs236539. doi: 10.1242/jcs.236539.
79. Schultz B.M., Acevedo O.A., Kalergis A.M., Bueno S.M. Role of extracellular trap release during bacterial and viral infection. *Front. Microbiol.*, 2022, Vol. 13, 798853. doi: 10.3389/fmicb.2022.798853.
80. Shopova I.A., Belyaev I., Dasari P., Jahreis S., Stroe M.C., Cseresnyés Z., Zimmermann A.-K., Medyukhina A., Svensson C.-M., Krüger T., Szeifert V., Nietzsche S., Conrad T., Blango M.G., Kniemeyer O., von Lilienfeld-Toal M., Zipfel P.F., Ligeti E., Figge M.T., Brakhage A.A. Human neutrophils produce antifungal extracellular vesicles against *Aspergillus fumigatus*. *mBio*, 2020, Vol. 11, no. 2, e00596-20. doi: 10.1128/mbio.00596-20.
81. Song Z., Bhattacharya S., Clemens R.A., Dinauer M.C. Molecular regulation of neutrophil swarming in health and disease: Lessons from the phagocyte oxidase. *iScience*, 2023, Vol. 26, no. 10, 108034. doi: 10.1016/j.isci.2023.108034.
82. Song Z., Huang G., Chiquetto Paracatu L., Grimes D., Gu J., Luke C.J., Clemens R.A., Dinauer M.C. NADPH oxidase controls pulmonary neutrophil infiltration in the response to fungal cell walls by limiting LTB4. *Blood*, 2020, Vol. 135, no. 12, pp. 891-903.
83. Sykes D.B., Martinelli M.M., Negoro P., Xu S., Maxcy K., Timmer K., Viens A.L., Alexander N.J., Atallah J., Snarr B.D., Baistrocchi S.R., Atallah N.J., Hopke A., Scherer A., Rosales I., Irimia D., Sheppard D.C., Mansour M.K. Transfusable neutrophil progenitors as cellular therapy for the prevention of invasive fungal infections. *J. LeukoC. Biol.*, 2022, Vol. 111, no. 6, pp. 1133-1145.
84. Thywißen A., Heinekamp T., Dahse H.-M., Schmalzer-Ripcke J., Nietzsche S., Zipfel P.F., Brakhage A.A. Conidial dihydroxynaphthalene melanin of the human pathogenic fungus *Aspergillus fumigatus* interferes with the host endocytosis pathway. *Front. Microbiol.*, 2011, Vol. 2, 96. doi: 10.3389/fmicb.2011.00096.
85. Timar C.I., Lorincz A.M., Csepanyi-Komi R., Valyi-Nagy A., Nagy G., Buzas E.I., Iványi Z., Kittel A., Powell D.W., McLeish K.R., Ligeti E. Antibacterial effect of microvesicles released from human neutrophilic granulocytes. *Blood*, 2013, Vol. 121, no. 3, pp. 510-518.
86. Urban C.F., Nett J.E. Neutrophil extracellular traps in fungal infection. *Semin. Cell Dev. Biol.*, 2019, Vol. 89, pp. 47-57.
87. Uwamahoro N., Verma-Gaur J., Shen H., Qu Y., Lewis R., Lu J., et al. The pathogen *Candida albicans* hijacks pyroptosis for escape from macrophages. *mBio*, 2014, Vol. 5, no. 2, e00003-14. doi: 10.1128/mbio.00003-14.
88. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. Geneva: World Health Organization, 2022. 48 p.
89. Zhong H., Lu R.-Y., Wang Y. Neutrophil extracellular traps in fungal infections: A seesaw battle in hosts. *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 13, 977493. doi: 10.3389/fimmu.2022.977493.

Авторы:

Мезенцева Е.А. — к.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Долгушин И.И. — д.м.н., академик Российской академии наук, заслуженный деятель науки РФ, кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Authors:

Mezentseva E.A., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Dolgushin I.I., PhD, MD (Medicine), Full Member, Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Department of Microbiology, Virology and Immunology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Поступила 07.11.2024
Принята к печати 22.03.2025

Received 07.11.2024
Accepted 22.03.2025

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДИСТАНЦИИ МЕЖДУ РУССКИМИ РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНОВ РОССИИ И ДРУГИМИ ПОПУЛЯЦИЯМИ

Кузьмич Е.В.¹, Павлова И.Е.¹, Бубнова Л.Н.^{1,2}

¹ ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Главный комплекс гистосовместимости (HLA-система) является одной из наиболее полиморфных генетических систем человека. Распределение *HLA*-аллелей и гаплотипов отличается в пределах определенных этносов и географических регионов. В связи с влиянием внутренних и внешних факторов (значительная территория России, многонациональный состав населения, межэтнические контакты), русские популяции, сформировавшиеся в различных регионах нашей страны, могут иметь различия иммуногенетических характеристик. Целью настоящего исследования являлось определение генетических дистанций между русскими различных регионов России и другими российскими и мировыми популяциями. Согласно полученным данным, у русских, являющихся жителями Санкт-Петербурга, Нижнего Новгорода и Ростова-на-Дону, наблюдалось схожее распределение групп аллелей *HLA*-генов. Независимо от региона проживания, максимально распространенными у обследованных русских являлись общеевропейские *HLA*-гаплотипы *A*01-B*08-C*07-DRB1*03-DQB1*02* и *A*03-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06*. Девять из десяти наиболее часто встречающихся *HLA*-гаплотипов у жителей Санкт-Петербурга и Нижнего Новгорода совпадали. Помимо упомянутых выше, к их числу относились: *A*02-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02*, *A*03-B*35-C*04-DRB1*01-DQB1*05*, *A*02-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06*, *A*02-B*18-C*07-DRB1*11-DQB1*03*, *A*25-B*18-C*12-DRB1*15-DQB1*06*, *A*02-B*41-C*17-DRB1*13-DQB1*03*, *A*30-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02*. Гаплотип *A*02-B*15-C*03-DRB1*04-DQB1*03*, принадлежавший к числу десяти наиболее распространенных у русских-жителей Санкт-Петербурга, значительно реже определялся у русских-нижегородцев (частота 0,0119 против 0,0034, $p = 0,03$) и не был установлен у русских-ростовчан. Профиль *HLA*-гаплотипов, характерных для русских, проживающих в Ростове-на-Дону, имел более выраженные отличия. В частности, у русских-ростовчан к числу 16 *HLA*-гаплотипов, встречающихся с частотой более 0,01, принадлежали: *A*23-B*44-C*04-DRB1*07-DQB1*02*, *A*02-B*57-C*06-DRB1*07-DQB1*03*, *A*24-B*35-C*04-DRB1*11-DQB1*03*, *A*01-B*52-C*12-DRB1*15-DQB1*06*, *A*11-B*35-C*04-DRB1*01-DQB1*05*, *A*02-B*27-C*02-*

Адрес для переписки:

Кузьмич Елена Витальевна
ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»
191024, Россия, Санкт-Петербург,
ул. 2-я Советская, 16.
Тел.: 8 (921) 912-52-07.
E-mail: yelenakuzmich@gmail.com

Address for correspondence:

Elena V. Kuzmich
Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology,
Federal Medical and Biological Agency
16 2nd Sovetskaya St
St. Petersburg
191024 Russian Federation
Phone: +7 (921) 912-52-07.
E-mail: yelenakuzmich@gmail.com

Образец цитирования:

Е.В. Кузьмич, И.Е. Павлова, Л.Н. Бубнова
«Генетические дистанции между русскими различных регионов России и другими популяциями»
// Медицинская иммунология, 2025. Т. 27, № 3.
С. 519-530. doi: 10.15789/1563-0625-GDB-2886

© Кузьмич Е.В. и соавт., 2025
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

E.V. Kuzmich, I.E. Pavlova, L.N. Bubnova "Genetic distances between Russians from different country regions and other populations of Russia", *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2025, Vol. 27, no. 3, pp. 519-530.
doi: 10.15789/1563-0625-GDB-2886

© Kuzmich E.V. et al., 2025
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-GDB-2886

*DRB1*01-DQB1*05, A*02-B*44-C*02-DRB1*16-DQB1*05.* Два из перечисленных гаплотипов (*A*24-B*35-C*04-DRB1*11-DQB1*03* и *A*02-B*44-C*02-DRB1*16-DQB1*05*) не были установлены у русских Нижнего Новгорода, частота остальных пяти гаплотипов у нижегородцев не достигала 0,01. У русских Санкт-Петербурга перечисленные выше гаплотипы ростовчан определялись с частотой менее 0,01. Статистически достоверные различия были выявлены только для гаплотипа *A*23-B*44-C*04-DRB1*07-DQB1*02* (частота 0,0246 против 0,0062, $p = 0,01$). Расчет генетических дистанций между популяциями показал, что наиболее близкими к русским, проживающим в Санкт-Петербурге, являются русские – жители Нижнего Новгорода, а также русские Москвы и белорусы. Генетическая дистанция между русскими-петербуржцами и русскими, проживающими в Ростове-на-Дону и Челябинской области, несколько больше. Сравнение генетических расстояний между представителями различных славянских популяций показало, что наиболее близки друг другу восточные (белорусы, русские) и западные (поляки, словаки, чехи) славяне. Популяции южных славян (сербы, хорваты, македонцы) являются более удаленными. Результаты выполненного исследования могут быть использованы для изучения процессов этногенеза, проведения научных исследований взаимосвязи HLA-генетических факторов с заболеваниями, а также применяться в практической деятельности регистров доноров гемопоэтических стволовых клеток.

Ключевые слова: генетические дистанции, популяционные исследования, русские, филогенетическое дерево, HLA-гаплотипы, HLA-гены

GENETIC DISTANCES BETWEEN RUSSIANS FROM DIFFERENT COUNTRY REGIONS AND OTHER POPULATIONS OF RUSSIA

Kuzmich E.V.^a, Pavlova I.E.^a, Bubnova L.N.^{a, b}

^a Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation

^b First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. The major histocompatibility antigen (HLA) complex is among the most polymorphic genetic systems in humans. The distribution of *HLA* alleles and haplotypes differs within ethnic groups and geographical regions. Russian populations evolving in different regions of Russia may have distinct immunogenetic characteristics due to the influence of internal and external factors (vast territories, multinational population, interethnic contacts). The aim of this study was to evaluate the genetic distances between Russians from different regions of Russia, and other populations. The results of this study show that the Russians living in St. Petersburg, Nizhny Novgorod and Rostov-on-Don had a similar distribution of *HLA* allele groups. The pan-European *HLA* haplotypes *A*01-B*08-C*07-DRB1*03-DQB1*02* and *A*03-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06* were most common in Russians from all regions. When comparing 10 most common *HLA* haplotypes, nine of them were similar for the residents of St. Petersburg and Nizhny Novgorod. In addition, we have registered the following haplotypes: *A*02-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02*, *A*03-B*35-C*04-DRB1*01-DQB1*05*, *A*02-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06*, *A*02-B*18-C*07-DRB1*11-DQB1*03*, *A*25-B*18-C*12-DRB1*15-DQB1*06*, *A*02-B*41-C*17-DRB1*13-DQB1*03*, *A*30-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02*. The *A*02-B*15-C*03-DRB1*04-DQB1*03* haplotype was one of the most common among Russians of St. Petersburg, but its frequency was less in Russians from Nizhny Novgorod (0.0119 vs. 0.0034, $p = 0.03$) and it was not found among Russians of Rostov-on-Don. The residents of Rostov-on-Don had the more significant differences of *HLA* haplotype profile. In particular, the following *HLA* haplotypes were among the most common in Russians living in Rostov-on-Don: *A*23-B*44-C*04-DRB1*07-DQB1*02*, *A*02-B*57-C*06-DRB1*07-DQB1*03*, *A*24-B*35-C*04-DRB1*11-DQB1*03*, *A*01-B*52-C*12-DRB1*15-DQB1*06*, *A*11-B*35-C*04-DRB1*01-DQB1*05*, *A*02-B*27-C*02-DRB1*01-DQB1*05*, *A*02-B*44-C*02-DRB1*16-DQB1*05*. Two of these haplotypes (*A*24-B*35-C*04-DRB1*11-DQB1*03* and *A*02-B*44-C*02-DRB1*16-DQB1*05*) were not detected in Russians of Nizhny Novgorod, the frequency of other haplotypes was < 0.01 . Frequency of these haplotypes in Russians of St. Petersburg was also less than 0.01. The haplotype *A*23-B*44-C*04-DRB1*07-DQB1*02* was less common in Russians of St. Petersburg (0.0246 vs. 0.0062, $p = 0.01$). An analysis of genetic distances between populations showed that Russians of Nizhny Novgorod, as well as Russian residents of Moscow and Belarus were the closest

to Russians living in St. Petersburg. The genetic distance between Russians living in St. Petersburg and the residents of Rostov-on-Don and Chelyabinsk Region is a bit greater. Comparison of genetic distances between the various Slavic populations showed that the Eastern (Belarusians, Russians) and Western (Poles, Slovaks, Czechs) Slavs are closest to each other. The Southern Slavic folks (Serbs, Croats, Macedonians) are more genetically remote. The results of present research can be used to study the processes of ethnogenesis, searching for associations between *HLA* and diseases, and also being applied in practical activities of hematopoietic stem cell donor registries.

Keywords: genetic distances, population studies, Russians, HLA haplotypes, HLA genes, phylogenetic tree

Введение

Главный комплекс гистосовместимости (HLA-система) является одной из наиболее полиморфных генетических систем человека. Аллельное разнообразие и кодоминантный характер наследования *HLA*-генов предполагают возможность образования более 10 млрд уникальных *HLA*-гаплотипов [2]. *HLA*-генетический полиморфизм, сформировавшийся в процессе эволюционного развития, обеспечивает защиту человечества от воздействия разнообразных, обладающих высоким мутационным потенциалом патогенов, но в то же время является причиной иммунных осложнений, возникающих после трансплантации аллогенных клеток, тканей и органов.

Известно, что распределение *HLA*-аллелей и гаплотипов различается в пределах определенных этносов и географических регионов [3]. Исследования в области популяционной иммуногенетики способствуют пониманию процессов этногенеза, выявлению иммуногенетических маркеров различных заболеваний, а также решению задачи наиболее рационального поиска доноров для проведения аллогенных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток.

Российская Федерация – многонациональное государство, основной этнической группой которого являются русские. В настоящее время численность русских составляет более 111 016 млн человек (около 80% населения страны) [1]. В связи с влиянием внутренних и внешних факторов (значительная территория нашей страны, многонациональный состав населения, межэтнические контакты), русские популяции, сформировавшиеся в различных регионах России, могут иметь различия иммуногенетических характеристик.

Целью нашего исследования являлось определение генетических дистанций между популяциями русских различных регионов России, а также другими российскими и мировыми популяциями.

Материалы и методы

В исследование включены лица, являющиеся русскими согласно самоопределению, проживающие в Санкт-Петербурге (1563 человека),

Нижем Новгороде (725 человек) и Ростове-на-Дону (183 человека). Медиана возраста обследованных лиц составила: петербуржцы – 32 года, нижегородцы – 36 лет, ростовчане – 34,5 года. Соотношение по половому признаку: петербуржцы – 808 (51,7%) женщин, 755 (48,3%) мужчин; нижегородцы – 211 (29,1%) женщин, 514 (70,9%) мужчин; ростовчане – 111 (60,7%) женщин, 72 (39,3%) мужчины. Согласие на проведение иммуногенетического обследования (*HLA*-типирование) получено на этапе забора биологического материала (образцы периферической крови). *HLA*-типирование базового уровня разрешения выполнено методами полимеразной цепной реакции с использованием сиквенс-специфичных праймеров (наборы производства Protrans, Германия) и полимеразной цепной реакции с использованием сиквенс-специфичных олигонуклеотидных проб (наборы производства BAG Health Care, Германия).

При расчете генетических дистанций использованы данные о частотах групп аллелей генов *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-DRB1* в российских и мировых популяциях, представленные в международной базе данных The Allele Frequency Net Database (AFND) (<http://www.allele-frequencies.net>) и научных публикациях [4, 5, 8, 9, 10, 14, 15]. Популяции, включенные в сравнительный анализ (в скобках указаны автор и год исследования): Москва 2 (Lebedeva L., 2009); Южный Урал, русские (Suslova T., 2007); Северная Осетия (Kuzminova E., 2017); Россия, татары (Loginova M., Paramonov I., 2012); Россия, тыва 2 (Begovich A., 2000); Улан-Удэ, буряты (Павлова И.Е., 2022); Южный Урал, башкиры (Suslova T., 2007); Республика Беларусь, белорусы (Бубнова Л.Н., 2023); Хорватия 3 (Zunec R., Grubic Z., 2014); Сербия (Andric Z., 2007); Македония (Meri K., 2017); Словакия 2 (Kukov M., 2013); Польша 3 (Sipak-Szmigiel O., 2008); Чешская Республика (Czech National Marrow Donors Registry, 2014); Финляндия (Wennerstrom A., 2013); Армения, Ереван (Matevosyan L., 2011); Германия (Seidl Ch., 2005); Китай, провинция Гуандун (Wang W., 2006); Монголия, халха 2 (Tsuji K., 1995); Турция 2 (Arnaiz-

Villena A., 1999); Южная Корея 8 (Yoon J.H., 2009), Япония 2 (Hashimoto M., 1995).

Статистическая обработка результатов: частоты групп *HLA*-аллелей и гаплотипов, соответствие наблюдаемого распределения закону Харди–Вайнберга определяли с помощью программы Arlequin 3.5 с применением алгоритма максимизации ожидания [6]. Оценка различий частот групп *HLA*-аллелей и гаплотипов осуществлена непараметрическими статистическими методами с помощью программы Epi Info 7.2 [7]. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Определение генетических дистанций между популяциями методом Нея и построение дендрограммы выполнены с помощью программы Phylip 3.69 [11, 13]. Для визуализации применена программа Unipro UGENE 33.0 [12].

Результаты

Группы аллелей генов *HLA* класса I

Независимо от региона проживания у обследованных русских наиболее часто определялись следующие группы аллелей гена *HLA-A*: *A*02*, *A*03*, *A*01*, *A*24* (табл. 1). Значимые различия частот групп аллелей гена *HLA-A* в сравниваемых группах не были выявлены. Отмечалась тенденция к большей распространенности группы *A*23* у русских, проживающих в Ростове-на-Дону, по сравнению с жителями Санкт-Петербурга (0,0410 против 0,0198, $p = 0,06$).

Наиболее распространенными группами аллелей гена *HLA-B* у русских, проживающих в Санкт-Петербурге и Нижнем Новгороде, являлись: *B*07* и *B*35* (табл. 2). У русских, проживающих в Ростове-на-Дону, с наибольшей частотой

ТАБЛИЦА 1. ЧАСТОТЫ ГРУПП АЛЛЕЛЕЙ ГЕНА *HLA-A* У РУССКИХ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНАХ РОССИИ

TABLE 1. FREQUENCIES OF *HLA-A* GENE ALLELE GROUPS IN RUSSIANS LIVING IN DIFFERENT REGIONS OF RUSSIA

Группа аллелей <i>HLA-A</i> Group of <i>HLA-A</i> alleles	Санкт-Петербург (1) Saint Petersburg (1)	Нижний Новгород (2) Nizhny Novgorod (2)		Ростов-на-Дону (3) Rostov-on-Don (3)	
	Частота Frequency	Частота Frequency	$p_{1,2}$	Частота Frequency	$p_{1,3}$
01	0,1193	0,1152	0,89	0,1202	0,90
02	0,3183	0,3138	0,88	0,3115	0,87
03	0,1481	0,1531	0,75	0,1230	0,44
11	0,0582	0,0503	0,43	0,0656	0,62
23	0,0198	0,0200	0,87	0,0410	0,06
24	0,1068	0,1021	0,77	0,0710	0,16
25	0,0416	0,0483	0,51	0,0519	0,56
26	0,0403	0,0434	0,82	0,0464	0,84
29	0,0106	0,0103	1,00	0,0191	0,46
30	0,0192	0,0234	0,53	0,0246	0,41
31	0,0221	0,0262	0,56	0,0219	1,00
32	0,0272	0,0324	0,59	0,0328	0,64
33	0,0208	0,0241	0,76	0,0246	0,59
34	0,0003	0	–	0	–
36	0,0006	0	–	0	–
66	0,0067	0,0055	1,00	0,0082	0,36
68	0,0387	0,0310	0,40	0,0383	1,00
69	0,0006	0,0007	0,53	0	–
74	0,0006	0	–	0	–

Примечание. «–» – значение p не определялось.

Note. “–”, the value of p was not determined.

ТАБЛИЦА 2. ЧАСТОТЫ ГРУПП АЛЛЕЛЕЙ ГЕНА *HLA-B* У РУССКИХ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНАХ РОССИИ

TABLE 2. FREQUENCIES OF *HLA-B* GENE ALLELE GROUPS IN RUSSIANS LIVING IN DIFFERENT REGIONS OF RUSSIA

Группа аллелей <i>HLA-B</i> Group of <i>HLA-B</i> alleles	Санкт-Петербург (1) Saint Petersburg (1)	Нижний Новгород (2) Nizhny Novgorod (2)		Ростов-на-Дону (3) Rostov-on-Don (3)	
	Частота Frequency	Частота Frequency	$P_{1,2}$	Частота Frequency	$P_{1,3}$
07	0,1296	0,1366	0,69	0,1120	0,48
08	0,0611	0,0621	0,93	0,0738	0,42
13	0,0601	0,0593	1,00	0,0328	0,18
14	0,0253	0,0290	0,68	0,0355	0,62
15	0,0723	0,0703	0,93	0,0454	0,17
18	0,0736	0,0752	0,86	0,0820	0,66
27	0,0483	0,0531	0,68	0,0628	0,50
35	0,1177	0,0959	0,15	0,1066	0,81
37	0,0131	0,0097	0,68	0,0054	0,72
38	0,0365	0,0372	0,91	0,0437	0,54
39	0,0237	0,0248	0,88	0,0164	0,79
40	0,0537	0,0703	0,13	0,0410	0,73
41	0,0256	0,0303	0,49	0,0328	0,62
42	0	0,0007	–	0,0027	–
44	0,1027	0,0793	0,07	0,1148	0,61
45	0,0016	0	–	0,0027	1,00
46	0,0006	0,0007	0,53	0,0055	0,20
47	0,0016	0,0007	1,00	0,0082	0,09
48	0,0054	0,0041	1,00	0,0082	0,28
49	0,0122	0,0117	1,00	0,0191	0,50
50	0,0090	0,0103	0,82	0,0137	0,41
51	0,0534	0,0441	0,41	0,0574	0,73
52	0,0186	0,0193	0,87	0,0246	0,39
53	0,0010	0,0021	0,60	0	–
54	0,0003	0,0007	0,32	0	–
55	0,0070	0,0103	0,61	0,0082	0,64
56	0,0096	0,0159	0,15	0,0082	0,70
57	0,0272	0,0317	0,59	0,0273	1,00
58	0,0090	0,0131	0,50	0,0082	0,68
73	0,0003	0,0014	0,32	0	–

определялись группы *B*44* и *B*07*. Статистически значимые различия частот групп аллелей гена *HLA-B* в сравниваемых группах не были установлены. Отмечалась тенденция к меньшей распространенности группы *B*44* у нижегородцев по

сравнению с петербуржцами (частота 0,0793 против 0,1027, $p = 0,07$).

Наиболее высокочастотными группами аллелей гена *HLA-C* у русских, независимо от места проживания, являлись: *C*07* и *C*04* (табл. 3).

ТАБЛИЦА 3. ЧАСТОТЫ ГРУПП АЛЛЕЛЕЙ ГЕНА HLA-C У РУССКИХ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНАХ РОССИИ

TABLE 3. FREQUENCIES OF HLA-C GENE ALLELE GROUPS IN RUSSIANS LIVING IN DIFFERENT REGIONS OF RUSSIA

Группа аллелей HLA-C Group of HLA-C alleles	Санкт-Петербург (1) Saint Petersburg (1)	Нижний Новгород (2) Nizhny Novgorod (2)		Ростов-на-Дону (3) Rostov-on-Don (3)	
	Частота Frequency	Частота Frequency	$P_{1,2}$	Частота Frequency	$P_{1,3}$
01	0,0365	0,0531	0,09	0,0492	0,41
02	0,0640	0,0607	0,85	0,0765	0,53
03	0,1104	0,1193	0,57	0,0820	0,26
04	0,1344	0,1234	0,46	0,1421	0,73
05	0,0425	0,0393	0,74	0,0246	0,43
06	0,1171	0,1069	0,53	0,0929	0,39
07	0,2754	0,2862	0,62	0,2705	1,00
08	0,0301	0,0324	0,90	0,0437	0,37
12	0,1184	0,1110	0,62	0,1339	0,47
14	0,0093	0,0090	1,00	0,0164	0,43
15	0,0240	0,0166	0,28	0,0219	1,00
16	0,0132	0,0117	0,69	0,0164	0,73
17	0,0246	0,0303	0,40	0,0301	0,45
18	0,0003	0	–	0	–

ТАБЛИЦА 4. ЧАСТОТЫ ГРУПП АЛЛЕЛЕЙ ГЕНА HLA-DRB1 У РУССКИХ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНАХ РОССИИ

TABLE 4. FREQUENCIES OF HLA-DRB1 GENE ALLELE GROUPS IN RUSSIANS LIVING IN DIFFERENT REGIONS OF RUSSIA

Группа аллелей HLA-DRB1 Group of HLA-DRB1 alleles	Санкт-Петербург (1) Saint Petersburg (1)	Нижний Новгород (2) Nizhny Novgorod (2)		Ростов-на-Дону (3) Rostov-on-Don (3)	
	Частота Frequency	Частота Frequency	$P_{1,2}$	Частота Frequency	$P_{1,3}$
01	0,1296	0,1441	0,39	0,1284	1,00
03	0,0749	0,0807	0,61	0,0874	0,56
04	0,1132	0,1069	0,72	0,1066	1,00
07	0,1366	0,1276	0,60	0,1503	0,57
08	0,0397	0,0359	0,73	0,0246	0,54
09	0,0128	0,0221	0,11	0,0082	1,00
10	0,0083	0,0110	0,64	0,0109	0,67
11	0,1264	0,1207	0,79	0,1339	0,73
12	0,0266	0,0207	0,47	0,0109	0,31
13	0,1257	0,1366	0,46	0,1421	0,56
14	0,0186	0,0255	0,34	0,0109	0,76
15	0,1449	0,1324	0,48	0,1366	0,82

ТАБЛИЦА 5. ЧАСТОТЫ ГРУПП АЛЛЕЛЕЙ ГЕНА *HLA-DQB1* У РУССКИХ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНАХ РОССИИ

TABLE 5. FREQUENCIES OF *HLA-DQB1* GENE ALLELE GROUPS IN RUSSIANS LIVING IN DIFFERENT REGIONS OF RUSSIA

Группа аллелей <i>HLA-DQB1</i> Group of <i>HLA-DQB1</i> alleles	Санкт-Петербург (1) Saint Petersburg (1)	Нижний Новгород (2) Nizhny Novgorod (2)		Ростов-на-Дону (3) Rostov-on-Don (3)	
	Частота Frequency	Частота Frequency	$P_{1,2}$	Частота Frequency	$P_{1,3}$
02	0,1811	0,1738	0,72	0,1858	0,84
03	0,3493	0,3490	1,00	0,3552	0,87
04	0,0368	0,0317	0,55	0,0191	0,20
05	0,2038	0,2179	0,47	0,2077	0,92
06	0,2290	0,2276	0,96	0,2322	1,00

ТАБЛИЦА 6. ЧАСТОТЫ *HLA-A-B-C-DRB1-DQB1*-ГАПЛОТИПОВ У РУССКИХ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНАХ РОССИИ

TABLE 6. FREQUENCIES OF *HLA-A-B-C-DRB1-DQB1* HAPLOTYPES IN RUSSIANS LIVING IN DIFFERENT REGIONS OF RUSSIA

<i>HLA</i> -гаплотип <i>HLA</i> haplotype	Санкт-Петербург (1) Saint Petersburg (1)	Нижний Новгород (2) Nizhny Novgorod (2)		Ростов-на-Дону (3) Rostov-on-Don (3)	
	Частота Frequency	Частота Frequency	$P_{1,2}$	Частота Frequency	$P_{1,3}$
<i>A*01-B*08-C*07-DRB1*03-DQB1*02</i>	0,0387	0,0443	0,57	0,0437	0,69
<i>A*03-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06</i>	0,0298	0,0325	0,70	0,0219	0,82
<i>A*02-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02</i>	0,0241	0,0199	0,55	н / n	–
<i>A*03-B*35-C*04-DRB1*01-DQB1*05</i>	0,0225	0,0248	0,77	0,0216	1,00
<i>A*02-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06</i>	0,0212	0,0197	0,87	0,0211	1,00
<i>A*02-B*18-C*07-DRB1*11-DQB1*03</i>	0,0127	0,0094	0,68	0,0137	0,73
<i>A*02-B*15-C*03-DRB1*04-DQB1*03</i>	0,0119	0,0034	0,03	н / n	–
<i>A*25-B*18-C*12-DRB1*15-DQB1*06</i>	0,0115	0,0095	0,83	0,0191	0,48
<i>A*02-B*41-C*17-DRB1*13-DQB1*03</i>	0,0112	0,0115	1,00	0,0164	0,48
<i>A*30-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02</i>	0,0097	0,0097	1,00	0,0137	0,43
<i>A*33-B*14-C*08-DRB1*01-DQB1*05</i>	0,0064	0,0103	0,44	0,0164	0,15
<i>A*23-B*44-C*04-DRB1*07-DQB1*02</i>	0,0062	0,0082	0,60	0,0246	0,01
<i>A*02-B*57-C*06-DRB1*07-DQB1*03</i>	0,0049	0,0052	1,00	0,0137	0,10
<i>A*24-B*35-C*04-DRB1*11-DQB1*03</i>	0,0048	н / n	–	0,0109	0,28
<i>A*01-B*52-C*12-DRB1*15-DQB1*06</i>	0,0025	0,0041	0,69	0,0109	0,12
<i>A*11-B*35-C*04-DRB1*01-DQB1*05</i>	0,0092	0,0022	0,11	0,0109	0,68
<i>A*02-B*27-C*02-DRB1*01-DQB1*05</i>	0,0078	0,0073	1,00	0,0109	0,65
<i>A*02-B*44-C*02-DRB1*16-DQB1*05</i>	0,0015	н / n	–	0,0109	0,06

Примечание. н – *HLA*-гаплотип не выявлен в обследованной группе.

Note. n, *HLA* haplotype was not detected in the examined group.

Достоверные различия частот групп аллелей гена *HLA-C* в обследованных когортах не были выявлены. Отмечалась тенденция к большей частоте группы *C*01* у нижегородцев по сравнению с петербуржцами (0,0531 против 0,0365, $p = 0,09$).

Группы аллелей генов *HLA* класса II

Наиболее распространенными группами аллелей гена *HLA-DRB1* у русских, проживающих в Санкт-Петербурге, являлись: *DRB1*15*, *DRB1*07*, *DRB1*01* (табл. 4). Наиболее характерными группами аллелей гена *HLA-DRB1* для нижегородцев были *DRB1*01*, *DRB1*13*, *DRB1*15*. У русских, проживающих в Ростове-на-Дону, с наибольшей частотой определялись группы *DRB1*07*, *DRB1*15*, *DRB1*11*. Статистически значимые различия частот групп аллелей гена *HLA-DRB1* в сравниваемых когортах не наблюдались.

Во всех обследованных популяциях русских с максимальной частотой определялись группы аллелей *DQB1*03* и *DQB1*06* (табл. 5). Существен-

ные различия частот групп аллелей гена *HLA-DQB1* в сравниваемых когортах не установлены.

Распределение *HLA-A-B-C-DRB1-DQB1*-гаплотипов

У русских, проживающих в Санкт-Петербурге, определены 1126 *HLA-A-B-C-DRB1-DQB1*-гаплотипов, частота девяти из них составила более 1%. У русских-жителей Нижнего Новгорода установлен 621 гаплотип, частота семи гаплотипов превышала 1%. У русских, являющихся жителями Ростова-на-Дону, определены 228 *HLA*-гаплотипов, частота шестнадцати из них составила более 1% (табл. 6).

На основании частот групп аллелей генов *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-DRB1* выполнен расчет генетических дистанций между русскими и другими популяциями, указанными в разделе «Материалы и методы» (табл. 7).

Результаты расчета генетических дистанций использованы для построения филогенетического дерева (рис. 1).

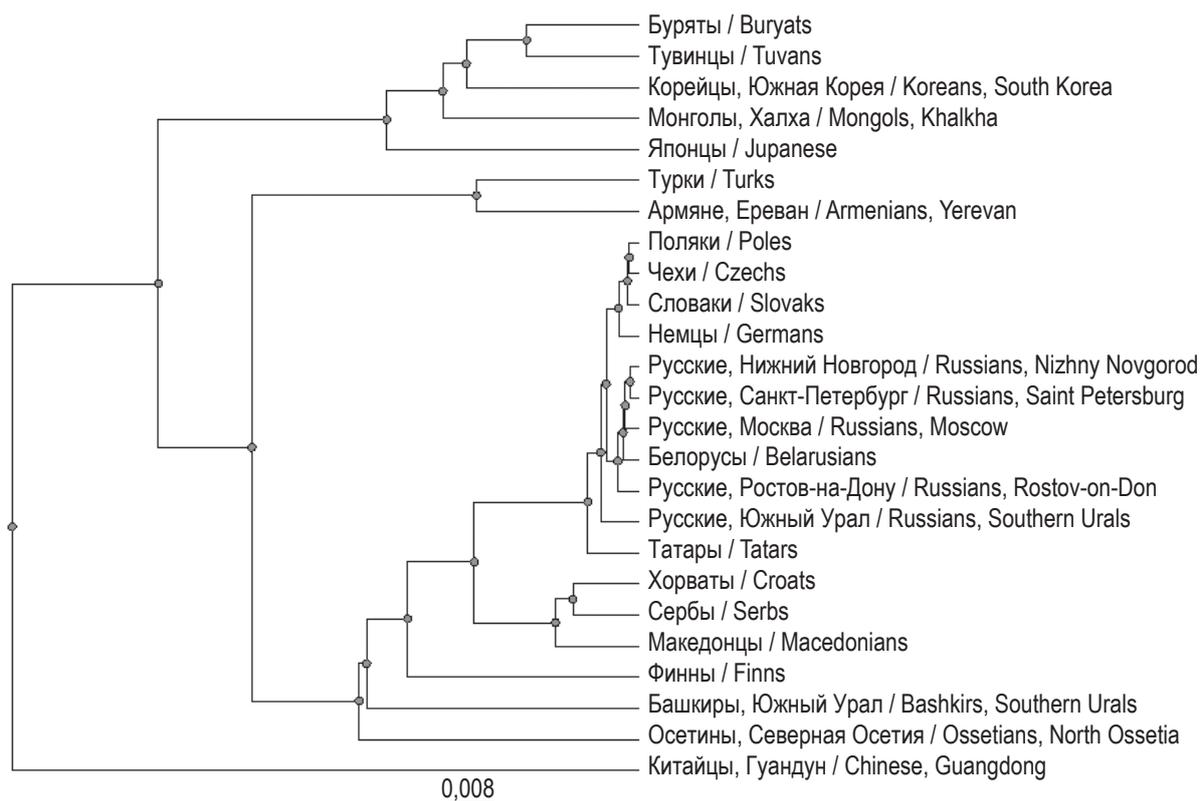


Рисунок 1. Филогенетическое дерево, построенное на основе частот групп аллелей генов *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-DRB1* у русских и представителей других популяций

Примечание. По оси абсцисс – генетическая дистанция; по оси ординат – популяции, включенные в анализ генетических дистанций.

Figure 1. Phylogenetic tree built on the basis of the frequencies of *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-DRB1* allele groups in Russians and representatives of other populations

Note. The abscissa is the genetic distance; the ordinate is the populations included in the analysis of genetic distances.

ТАБЛИЦА 7. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДИСТАНЦИИ МЕЖДУ ПОПУЛЯЦИЯМИ, ВКЛЮЧЕННЫМИ В ИССЛЕДОВАНИЕ

TABLE 7. GENETIC DISTANCES BETWEEN POPULATIONS INCLUDED IN THE STUDY

Популяционная группа Population group	Генетическая дистанция Genetic distance
Русские, Санкт-Петербург / Russians, Saint Petersburg	0,000000
Русские, Нижний Новгород / Russians, Nizhny Novgorod	0,003773
Русские, Москва / Russians, Moscow	0,005047
Белорусы / Belarusians	0,005689
Русские, Ростов-на-Дону / Russians, Rostov-on-Don	0,010002
Поляки / Poles	0,012772
Русские, Южный Урал / Russians, Southern Urals	0,013356
Немцы / Germans	0,013577
Чехи / Czechs	0,015895
Татары / Tatars	0,016583
Словаки / Slovaks	0,018934
Сербы / Serbs	0,070194
Македонцы / Macedonians	0,073189
Финны / Finns	0,076768
Хорваты / Croats	0,078995
Башкиры, Южный Урал / Bashkirs, Southern Urals	0,093938
Осетины, Северная Осетия / Ossetians, North Ossetia	0,120328
Буряты / Buryats	0,144612
Тувинцы / Tuvans	0,148771
Армяне, Ереван / Armenians, Yerevan	0,156337
Турки / Turks	0,210742
Корейцы, Южная Корея / Koreans, South Korea	0,225056
Монголы, Халха / Mongols, Khalkha	0,226365
Китайцы, Гуандун / Chinese, Guangdong	0,356633
Японцы / Japanese	0,385975

Как демонстрирует дендрограмма (рис. 1), минимальная генетическая дистанция наблюдалась между русскими Санкт-Петербурга и Нижнего Новгорода. К русским Санкт-Петербурга были также близки русские Москвы и белорусы.

Обсуждение

Результаты настоящего исследования демонстрируют схожее распределение групп аллелей *HLA*-генов в популяциях русских, проживающих в различных регионах Российской Федерации.

В процессе анализа данных достоверные различия частот групп аллелей генов *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C*, *HLA-DRB1*, *DQB1* не были установлены, но наблюдалась тенденция к повышению частоты группы *A*23* у русских, проживающих в Ростове-на-Дону, по сравнению с жителями Санкт-Петербурга (0,0410 против 0,0198, $p = 0,06$), а также тенденция к увеличению частоты группы *C*01* (0,0531 против 0,0365, $p = 0,09$) и снижению частоты группы *B*44* у нижегородцев

по сравнению с петербуржцами (0,0793 против 0,1027, $p = 0,07$).

Количество *HLA-A-B-C-DRB1-DQB1*-гаплотипов, определенное в популяциях русских различных регионов России, различалось (Санкт-Петербург – 1126, Нижний Новгород – 621, Ростов-на-Дону – 228). Из общего числа *HLA*-гаплотипов, установленных у русских Санкт-Петербурга, 9 (0,8%) являлись высокочастотными, т. е. встречались с частотой более 0,01. У русских, проживающих в Нижнем Новгороде, к числу высокочастотных принадлежали 7 (1,1%) *HLA*-гаплотипов, у русских-жителей Ростова-на-Дону – 16 (7%) гаплотипов. Различное число установленных гаплотипов, а также доля высокочастотных из них у русских различных регионов, вероятно, объясняется неравнозначной численностью обследованных групп.

Анализ профиля *HLA*-гаплотипов позволил установить, что, независимо от региона проживания, максимально распространенными у обследованных русских были характерные для представителей большинства европейских популяций *HLA*-гаплотипы *A*01-B*08-C*07-DRB1*03-DQB1*02* и *A*03-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06* [8].

Девять из десяти наиболее часто встречающихся *HLA*-гаплотипов у жителей Санкт-Петербурга и Нижнего Новгорода совпадали. Помимо упомянутых выше, к их числу относились: *A*02-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02*, *A*03-B*35-C*04-DRB1*01-DQB1*05*, *A*02-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06*, *A*02-B*18-C*07-DRB1*11-DQB1*03*, *A*25-B*18-C*12-DRB1*15-DQB1*06*, *A*02-B*41-C*17-DRB1*13-DQB1*03*, *A*30-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02*. Гаплотип *A*02-B*15-C*03-DRB1*04-DQB1*03*, принадлежавший к числу десяти наиболее распространенных у русских – жителей Санкт-Петербурга, значительно реже определялся у русских-нижегородцев (частота 0,0119 против 0,0034, $p = 0,03$) и не был установлен у русских-ростовчан. Согласно опубликованным данным, этот гаплотип относится к числу пятнадцати наиболее распространенных у русских, проживающих в Челябинской области [5].

Профиль *HLA*-гаплотипов, наиболее часто встречающихся у русских, проживающих в Ростове-на-Дону, имел более выраженные отличия. В частности, у русских-ростовчан к числу 16 *HLA*-гаплотипов, встречающихся с частотой более 0,01, принадлежали: *A*23-B*44-C*04-DRB1*07-DQB1*02*, *A*02-B*57-C*06-DRB1*07-DQB1*03*, *A*24-B*35-C*04-DRB1*11-DQB1*03*, *A*01-B*52-C*12-DRB1*15-DQB1*06*, *A*11-B*35-*

*C*04-DRB1*01-DQB1*05*, *A*02-B*27-C*02-DRB1*01-DQB1*05*, *A*02-B*44-C*02-DRB1*16-DQB1*05*. Два из перечисленных гаплотипов (*A*24-B*35-C*04-DRB1*11-DQB1*03* и *A*02-B*44-C*02-DRB1*16-DQB1*05*) не были установлены у русских Нижнего Новгорода, частота остальных пяти гаплотипов у нижегородцев не достигала 0,01. У русских Санкт-Петербурга перечисленные выше гаплотипы ростовчан определялись с частотой менее 0,01. Однако статистически достоверные различия были выявлены только для гаплотипа *A*23-B*44-C*04-DRB1*07-DQB1*02* (частота 0,0246 против 0,0062, $p = 0,01$). Согласно данным популяционных исследований, этот гаплотип распространен среди жителей Косово (частота 0,0242) [8].

Помимо указанных отличий, у обследованных ростовчан не был выявлен гаплотип *A*02-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02*, представленный с высокой частотой у русских различных регионов России: Санкт-Петербург, Нижний Новгород, Челябинская область [5, 8].

Определение генетических дистанций между русскими различных регионов России и другими популяциями позволило сделать следующие заключения: наиболее близкими к русским, проживающим в Санкт-Петербурге, являются русские-жители Нижнего Новгорода, а также русские Москвы и белорусы. Генетическая дистанция между русскими-петербуржцами и русскими, проживающими в Ростове-на-Дону и Челябинской области, несколько больше. Сравнение генетических расстояний между представителями различных славянских популяций показало, что наиболее близки друг другу восточные (белорусы, русские) и западные славяне (поляки, словаки, чехи). Популяции южных славян (сербы, хорваты, македонцы) являются более удаленными. Максимальная генетическая дистанция обоснованно наблюдается между представителями восточных славян и жителями Восточной Азии (Японии и Китая).

Заключение

Данные, полученные в результате настоящего исследования, могут быть использованы для изучения процессов этногенеза, проведения научных исследований взаимосвязи *HLA*-генетических факторов с заболеваниями, а также применяться в практической деятельности регистров доноров гемопоэтических стволовых клеток.

Список литературы / References

1. Об итогах Всероссийской переписи населения 2010 года. 6. Национальный состав и владение языками, гражданство. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://rosstat.gov.ru/free_doc/new_site/perepis2010/croc/results.html. (Дата обращения 15.05.2023). [On the results of the All-Russian Population Census 2010. 6. National composition and language proficiency, citizenship. [Electronic resource]. Available at: https://rosstat.gov.ru/free_doc/new_site/perepis2010/croc/results.html. (Date of access May 15, 2023).
2. Павлова И.Е., Глазанова Т.В., Рыжевнина Ю.Е., Беляева Е.В., Беркос А.С., Моисеева Л.М., Ерохина Л.В., Бакай В.В., Чечеткин А.В., Бубнова Л.Н. Иммуногенетическая характеристика доноров крови г. Санкт-Петербурга, выразивших свое согласие стать донорами гемопоэтических стволовых клеток // Трансфузиология, 2017. Т. 18, № 2. С. 31-40. [Pavlova I.E., Glazanova T.V., Ryzhevnikina Yu.E., Belyaeva E.V., Berkos A.S., Moiseeva L.M., Erochina L.V., Bakay V.V., Chechetkin A.V., Bubnova L.N. Immunogenetic characteristics of blood donors in St.-Petersburg, who expressed their agreement to become Hematopoietic stem cells donors. *Transfuziologiya = Transfusiology*, 2017, Vol. 18, no. 2, pp. 31-40. (In Russ.)]
3. Павлова И.Е., Глазанова Т.В., Рыжевнина Ю.Е., Кузнецов К.В., Петровская М.Н., Кузнецов С.И., Воронова И.В., Беляева Е.В., Розанова О.Е., Беркос А.С., Моисеева Л.М., Ерохина Л.В., Бакай В.В., Чечеткин А.В., Бубнова Л.Н. Иммуногенетическая характеристика потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток Поволжья // Трансфузиология, 2018. Т. 19, № 3. С. 25-38. [Pavlova I.E., Glazanova T.V., Ryzhevnikina Yu.E., Kuznetsov K.V., Petrovskaya M.N., Kuznetsov S.I., Voronova I.V., Belyaeva E.V., Rozanova O.E., Berkos A.S., Moiseeva L.M., Erochina L.V., Bakay V.V., Chechetkin A.V., Bubnova L.N. Immunogenetic characteristics of potential donors of hematopoietic stem cells in the Volga region. *Transfuziologiya = Transfusiology*, 2018, Vol. 19, no. 3, pp. 25-38. (In Russ.)]
4. Павлова И.Е., Кузьмич Е.В., Терентьева М.А., Бубнова Л.Н. Вклад отдельной этнической группы из числа коренных народов Сибири в генетическое разнообразие пула доноров гемопоэтических стволовых клеток регистра ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России // Трансфузиология, 2022. Т. 23, № 3. С. 260-269. [Pavlova I.E., Kuzmich E.V., Terentyeva M.A., Bubnova L.N. The contribution of a separate indigenous ethnic group of Siberia to the genetic diversity of potential hematopoietic stem cell donors pool of the registry of Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medico-Biological Agency. *Transfuziologiya = Transfusiology*, 2022, Vol. 23, no. 3, pp. 260-269. (In Russ.)]
5. Сулова Т.А., Вавилов М.Н., Шашкевич Д.С., Беляева С.В., Хромова Е.Б., Евдокимов А.В., Горелова А.К., Бурмистрова А.Л. Иммуногенетический профиль (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-QB1) популяции русских Челябинской области // Гематология и трансфузиология, 2015. Т. 60, №3. С. 28-35. [Suslova T.A., Vavilov M.N., Stashkevich D.S., Belyaeva S.V., Khromova E.B., Evdokimov A.V., Gorelova A.K., Burmistrova A.L. Immunogenetic profile (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-QB1) of the Russian population in Chelyabinsk region. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology*, 2015, Vol. 60, no. 3, pp. 28-35. (In Russ.)]
6. Arlequin: An Integrated Software for Population Genetics Data Analysis [cmpg.unibe.ch]. Arlequin ver. 3.5.2.2 [released on 02.08.2015; date of access: May 2023]. Available at: <http://cmpg.unibe.ch/software/arlequin35/>.
7. Epi Info™ for Windows. Epi Info ver. 7.2. [Date of access: May 2023]. Available at: <https://www.cdc.gov/epiinfo/pc.html>.
8. HLA haplotype freq search [allelefrequencies.net]. Allele Frequency Net Database. [Date of access: May 2023]. Available at: <http://www.allelefrequencies.net/hla6003a.asp>.
9. Kuzminova E., Khamaganova E., Gaponova T., Savchenko V. Allele and haplotype frequencies of HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 in Northern Ossetians from Vladikavkaz, Russia. *Hum. Immunol.*, 2018, Vol. 79, no. 10, pp. 709-710.
10. Loginova M., Paramonov I. HLA class I and class II and haplotypes in Tatars, living in the Republic of Tatarstan, Russia. *Tissue Antigens*, 2014, Vol. 84, no. 1, 136. doi: 10.1111/tan.12371.
11. Nei M. The genetic distance between populations. *Am. Nat.*, 1972, Vol. 106, no. 949, pp. 283-292.
12. Okonechnikov K., Golosova O., Fursov M., UGENE team. Unipro UGENE: a unified bioinformatics toolkit. *Bioinformatics*, 2012, Vol. 28, no. 8, pp. 1166-1167.
13. PHYLIP Phylogeny Inference [home.cc.umanitoba.ca]. PHYLIP Package Version 3.69 [updated on September 2009; date of access: May 2023]. Available at: <https://home.cc.umanitoba.ca/~psgendb/doc/Phylip/main.html>.

14. Suslova T.A., Burmistrova A.L., Chernova M.S., Khromova E.B., Lupar E.I., Timofeeva S.V., Devald I.V., Vavilov M.N., Darke C. HLA gene and haplotype frequencies in Russians, Bashkirs and Tatars, living in the Chelyabinsk Region (Russian South Urals). *Int. J. Immunogenet.*, 2012, Vol. 39, no. 5, pp. 394-408.

15. Wennerstrom A., Vlachopoulou E., Lahtela L.E., Paakkanen R., Eronen K.T., Seppanen M., Lokki M.-L. Diversity of extended HLA-DRB1 haplotypes in the Finnish population. *PLoS One*, 2013, Vol. 8, no. 11, e79690. doi: 10.1371/journal.pone.0079690.

Авторы:

Кузьмич Е.В. — к.б.н., ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории иммунологии ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

Павлова И.Е. — д.м.н., главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории иммунологии ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

Бубнова Л.Н. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель Центра иммунологического типирования тканей клиники ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»; профессор кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Kuzmich E.V., PhD (Biology), Leading Researcher, Research Laboratory of Immunology, Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation

Pavlova I.E., PhD, MD (Medicine), Chief Researcher, Research Laboratory of Immunology, Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation

Bubnova L.N., PhD, MD (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head, Center of Tissue Typing, Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency; Professor, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 29.06.2023
Принята к печати 04.10.2023

Received 29.06.2023
Accepted 04.10.2023

РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ВАРИАНТОВ РЕГУЛЯТОРНЫХ УЧАСТКОВ ГЕНА *TNFA* СРЕДИ РОССИЙСКИХ ЖЕНЩИН ЕВРОПЕОИДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ ПРИ ЛЕЙОМИОМЕ

Коненков В.И., Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Королева Е.Г.

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр “Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук”», г. Новосибирск, Россия

Резюме. Значимость цитокинов, в том числе TNF, в развитии миомы матки (ММ) или иначе лейомиомы (ЛМ) не вызывает сомнения. Установлен ряд полиморфных сайтов промоторного региона гена *TNF* и показана их связь с уровнем экспрессии, что потенциально может влиять на развитие данного заболевания. Цель исследования – проанализировать распределение вариантов структуры регуляторного региона гена *TNF-238*, *TNF-308* и *TNF-863* в представительной группе пациенток с ММ европеоидного происхождения в сопоставлении с репрезентативной группой здоровых женщин РФ с оценкой персонализированной прогностической значимости предполагаемых различий. Обследованы 180 пациенток с диагнозом ММ и 98 практически здоровых женщин. Генотипирование полиморфизма *TNF-863 C/A*, *TNF-308 G/A*, *TNF-238 G/A*, *IL1B-31 T/C*, *IL4-590 T/C*, *IL6-174 C/G*, *IL8-251 T/A*, *IL10-592 A/G*, *IL10-1082 A/G* и *IL17A-197 G/A* проводили методом RT-PCR с использованием интеркалирующего красителя SYBER GREEN. Статистическая обработка проводилась с помощью многофункциональных программ – IBM SPSS Statistics 23, SNPstats. Анализ распределения аллельных вариантов гена *TNF* и их сочетаний в генотипах не выявил значимых различий между сопоставляемыми группами. При сопоставлении комбинированных вариантов SNP гена *TNF* в исследуемых позициях с полиморфизмом генов других провоспалительных цитокинов установлено повышение частоты комплексов *TNF-238 GG:IL17A-197 AA*, *TNF-308 GG:TNF-238 GG* и *TNF-238 GG:TNF-308 GG:IL17A-197 AA* в группе пациенток с ММ. Специфичность выявления последнего показателя составляет 100%, а величина прогностического коэффициента достигает 13,3, что предполагает вероятность правильности прогноза 99,9%. При этом комбинация *TNF-863 CC* генотипа с *IL-6-174 GG* и *IL-17-197 GG* достоверно снижена у пациенток. Частоты проанализированных нами генов противовоспалительных цитокинов *IL4-590 T/C*, *IL10-592 A/G* и *IL10-1082 A/G* не различаются в сопоставляемых группах женщин и не включены ни в позитивно ассоциированные с заболеванием комплексы, ни в протективные. Величины выявленных различий в частоте встречаемости указанных комбинаций достигают столь значимого уровня, что позволяют рассматривать их в качестве потенциальных генетических факторов

Адрес для переписки:

Коненков Владимир Иосифович
Научно-исследовательский институт клинической
и экспериментальной лимфологии
630060, Россия, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2.
Тел.: 8 (913) 933-87-68.
E-mail: vikonenkov@gmail.com

Address for correspondence:

Vladimir I. Konenkov
Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology
2 Timakov St
Novosibirsk
630060 Russian Federation
Phone: +7 (913) 933-87-68.
E-mail: vikonenkov@gmail.com

Образец цитирования:

В.И. Коненков, А.В. Шевченко, В.Ф. Прокофьев,
Е.Г. Королева «Распределение вариантов регуляторных
участков гена *TNFA* среди российских женщин
европеоидного происхождения при лейомиоме»
// Медицинская иммунология, 2025. Т. 27, № 3.
С. 531-540. doi: 10.15789/1563-0625-DOV-3083

© Коненков В.И. и соавт., 2025
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

V.I. Konenkov, A.V. Shevchenko, V.F. Prokofiev,
E.G. Koroleva “Distribution of variants of the *TNFA* gene
regulatory sites among Russian women of Caucasian origin with
leiomyoma”, *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya
Immunologiya*, 2025, Vol. 27, no. 3, pp. 531-540.
doi: 10.15789/1563-0625-DOV-3083

© Konenkov V.I. et al., 2025
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-DOV-3083

прогноза предрасположенности или резистентности женщин с определенным генотипом к развитию ММ и являться одним из прогностических критериев раннего выявления патологии.

Ключевые слова: миома матки, лейомиома, гены цитокинов, полиморфизм *TNF*, молекулярный маркер, персонализированный прогноз

DISTRIBUTION OF VARIANTS OF THE *TNFA* GENE REGULATORY SITES AMONG RUSSIAN WOMEN OF CAUCASIAN ORIGIN WITH LEIOMYOMA

Kononkov V.I., Shevchenko A.V., Prokofiev V.F., Koroleva E.G.

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, a Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

Abstract. The importance of cytokines, including *TNF*, in development of uterine fibroids (UF) or leiomyomas (LM) is well proven. The number of polymorphic sites in promoter region of *TNF* gene is established, and their relationship with the gene expression level has been shown, thus potentially affecting the evolution of the disease. The aim of our research was to analyze the distribution of *TNF-238*, *TNF-308* and *TNF-863* structural variants at the regulatory region of the *TNFA* gene in a representative group of Caucasian patients with UF compared with a matched group of healthy women followed by assessment of personalized prognostic significance of suggested differences. 180 patients diagnosed with uterine fibroids and 98 practically healthy women were examined. Genotyping of *TNF* gene polymorphisms (*-863 C/A*, *TNF-308 G/A*, *TNF-238 G/A*, *IL1B-31 T/C*, *IL4-590 T/C*, *IL6-174 C/G*, *IL8-251 T/A*, *IL10-592 A/G*, *IL10-1082 A/G* and *IL17A-197 G/A*) was performed by RT-PCR using the SYBR Green intercalating dye. Statistical processing was carried out using multifunctional programs – IBM SPSS Statistics 23, SNPStats. We did not reveal significant differences between the compared groups when analysing distribution of *TNF* allelic variants and their combinations in genotypes. When comparing the combined SNP variants of the *TNF* gene at the studied nucleotide positions with the polymorphisms of other genes encoding proinflammatory cytokines, an increased frequency of *TNF-238 GG:TNF-308 GG:IL17A-197 AA* complex was found in the group of patients with uterine fibroids. The diagnostic specificity of this index was 100%, and the predictive value of this quotient reached 13.3, thus implying a 99.9% probability of a correct prediction. At the same time, the combination of *TNF-863 CC* genotype with *IL-6-174 GG* and *IL-17-197 GG* was significantly reduced in the patients. The frequencies of the anti-inflammatory cytokine genes *IL4-590 T/C*, *IL10-592 A/G* and *IL10-1082 A/G* analyzed in our study did not differ in the both compared groups and they were not considered either predisposing or protective for the disease. The magnitude of the revealed differences in occurrence of these allelic combinations reaches a significant level, thus assuming these traits as potential genetic factors for predicting a predisposal or resistance of women with a certain genotype to development of uterine fibroids, being prognostic criteria for early detection of this disorder.

Keywords: uterine fibroids, leiomyoma, cytokine genes, *TNF* polymorphism, molecular marker, personalized forecast

Введение

Лейомиомы (ЛМ) (миомы матки (ММ)) являются наиболее распространенными множественными доброкачественными моноклональными, хорошо отграниченными, капсулированными опухолями, происходящими из гладкомышечных клеток шейки или тела матки, имеющие подслизистую, интрамуральную и субсерозную локализацию. В 20-50% случаев их развитие со-

провождается аномальными маточными кровотечениями, тазовыми болями, кишечной или мочевыводящей непроходимостью, или осложнениями, связанные с беременностью [4, 14].

Наличие «семейных» форм ММ у 5-10% женщин с данным заболеванием, высокий риск развития патологии у родственников первой линии родства, более частая госпитализация монозиготных близнецов по поводу ММ по сравнению

с дизиготными близнецами свидетельствуют о существенном вкладе генетического компонента в патогенез заболевания [5]. Выявлено более 100 генетических полиморфизмов, связанных с наследственной предрасположенностью к возникновению ЛМ. Несмотря на многочисленные публикации в области метатранскриптомики, метаметиломики и полногеномных исследований (GWAS) ЛМ, полученные результаты практически не используются для разработки новых терапевтических средств [1, 22].

Имеются единичные работы, указывающие на отклонения в распределении некоторых вариантов генов интерлейкинов среди пациенток с ЛМ. В частности, описано повышение у этих пациенток частоты *IL-1-511 C* и *IL-12Rβ1-378 G* аллельных вариантов, а также изменение распределения частот в позициях rs20541 гена *IL13* и rs1801275 гена *IL4R* относительно здоровых женщин [13, 19].

Значимо и участие провоспалительного цитокина TNF в развитии заболевания. Белки семейства TNF представляют собой тримерные молекулы, участвующие в регуляции многих важных клеточных процессов, таких как пролиферация, дифференцировка, рост и иммунный ответ; первоначально продуцируются как трансмембранные белки II типа, но могут отщепляться от плазматической мембраны металлопротеиназами (MMP). Связывание TNF с рецепторами вызывает олигомеризацию последних, способствуя сцеплению адапторных молекул, которые, в свою очередь, рекрутируют сигнальные комплексы, активирующие сигнальные пути киназ NF-κB, AKT и MAP. Последующие эффекты этих взаимодействий индуцируют пролиферацию и дифференцировку клеток или активацию каспаз, что приводит к запрограммированной гибели клеток [17].

В настоящее время считается, что молекулы TNFα продуцируется различными типами клеток, включая макрофаги, моноциты, нейтрофилы, Т-клетки и NK-клетки. Ген, кодирующий TNFα, расположен в области III класса главного комплекса гистосовместимости на хромосоме 6 между генами *HLA-B* и *HLA-DR*. Активность TNFα обусловлена в том числе генетическим полиморфизмом кодирующего его гена. Сообщалось, что генетические варианты в кодирующих регионах гена *TNF* связаны с количественными вариациями продукции клетками белка TNFα [21].

Идентифицировано несколько полиморфных позиций в области промотора гена *TNF*: *TNF-1031 T/C*, *TNF-863 C/A*, *TNF-857 C/A*,

TNF-851 C/T, *TNF-419 G/C*, *TNF-376 G/A*, *TNF-308 G/A*, *TNF-238 G/A*, *TNF-162 G/A*, *TNF-49 G/A* [15].

Установлено, что наличие в позиции *TNF-1031* (rs1799964) генотипа *TC* и аллеля *C* связано с повышенной восприимчивостью к развитию ЛМ. Аллельный вариант *TNF-1031 C* ассоциирован с повышенной экспрессии TNFα, способствует пролиферации клеток и развитию опухоли. Потенциально этот аллель может служить значимым молекулярным маркером для выявления предрасположенности к ЛМ [3].

Проведенное нами ранее предварительное исследование ассоциированности ряда вариантов структуры полиморфных участков генов цитокинов при ММ, выявило превышение частоты распространения ряда вариантов гена *TNFA* в группе пациенток в сопоставлении с репрезентативной группой здоровых женщин [6]. Цель — проанализировать распределение вариантов структуры регуляторного региона гена *TNFA-238*, *TNFA-308* и *TNFA-863* в представительной группе пациенток с ЛМ европеоидного происхождения в сопоставлении с репрезентативной группой здоровых женщин РФ с оценкой персонализированной прогностической значимости предполагаемых различий

Материалы и методы

Пациенты

Обследованы 278 женщин репродуктивного возраста: 180 пациенток после миомэктомии одиночных (68% случаев) или множественных (32% случаев) узлов с диагнозом ММ (D25 по МКБ-10) в возрасте 23-61 года и 98 женщин в возрасте 22-61 года, гинекологически осмотренных и практически здоровых.

Клиническое исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» (64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013) и одобрено локальным этическим комитетом НИИКЭЛ — филиал ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН» Минобрнауки России. У всех пациенток получено письменное информированное согласие на участие в исследовании и согласие на обработку персональных данных.

Генотипирование однонуклеотидного полиморфизма (SNP — single nucleotide polymorphism) *TNF-863 C/A*, *TNF-308 G/A*, *TNF-238 G/A*, *IL1B-31T/C*, *IL4-590T/C*, *IL6-174C/G*, *IL8-251T/A*, *IL10-592A/G*, *IL10-1082A/G* и *IL17A-197G/A* в указанных полиморфных позициях проводили мето-

дом RT-PCR (Real-Time ПЦР) с использованием интеркалирующего красителя SYBER GREEN (Litex, Россия) на амплификаторе «ДТ-96» (ООО «НПФ ДНК-Технология», Россия) согласно инструкции фирм-производителей.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием стандартных методов генетико-статистического анализа (расчет частоты встречаемости аллелей, отдельных генотипов и их комбинаций). Оценку силы ассоциации генов, генотипов и их комбинаций с заболеванием проводили по показателю OR (odds ratio) с расчетом 95% доверительного интервала (95% Confidence Interval). Для оценки диагностической ценности отдельных генотипов и их комбинаций вычисляли такие биоинформационные показатели как специфичность (SP) и диагностический коэффициент (DK). Уровень значимости различий частот распределения иммуногенетических признаков в альтернативных группах определяли по двустороннему критерию точного метода Фишера с учетом поправки Бонферрони (одношаговый метод). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическая обработка проводилась с помощью многофункциональных программ — IBM SPSS Statistics 23, SNPstats.

Результаты

Анализ распределения аллельных вариантов гена *TNF* и их сочетаний в генотипах не выявил значимых различий между сопоставляемыми группами пациенток с ЛМ и женщин без клинико-инструментальных признаков опухолей миометрии.

Однако, при сопоставлении комбинированных вариантов SNP гена *TNF* в исследуемых позициях промоторного региона *TNF-238 G/A*, *TNF-308 G/A* и *TNF-863 C/A* с полиморфизмом генов других провоспалительных цитокинов, установлен ряд достоверных ассоциативных связей (табл. 1).

Прежде всего, обращают на себя внимание устойчивые позитивные связи гомозиготных генотипов *TNF-238 GG* и *TNF-308 GG* с *IL17A-197 AA* в группе пациенток с ЛМ в сопоставлении с группой сравнения (OR = 7,03; $p = 0,0162$, OR = 7,38; $p = 0,171$ соответственно). Еще более выражена позитивная ассоциативная связь с ЛМ гомозиготной комбинации *TNF-308 GG: TNF-238 GG: IL17-197 AA* (OR = 12,22; $p = 0,0054$).

При этом комбинация гомозиготного генотипа в другой полиморфной позиции *TNF-863 CC* с SNP гомозиготными вариантами генов про-

воспалительных цитокинов *IL-6-174 GG* и *IL-17-197 GG* достоверно резко снижена в группе пациенток с ЛМ (OR = 0,24; $p = 0,0286$). Причем в негативно ассоциированные с заболеванием комбинации включены и другие гены цитокинов в исследуемых нами полиморфных позициях: *IL1B-31 G/T*; *IL6-174 G/C*; *IL8-251 A/T* и *IL17-197 A/G* (табл. 1). В этих протективных комплексах ген *IL6* в полиморфной позиции *-174* представлен гомозиготным вариантом *CC*, гены *IL8-251*, *IL1B-31* и *IL17-197* — гетерозиготными вариантами.

Важно отметить, что частоты проанализированных нами генов противовоспалительных цитокинов *IL4-590 T/C*, *IL10-592 A/G* и *IL10-1082 A/G* не различаются в сопоставляемых группах женщин и не включены ни в позитивно ассоциированные с заболеванием комплексы, ни в протективно ассоциированные.

При оценке предполагаемой информативности выявленных особенностей для использования в прогностических целях, наиболее важным представляется генетический признак *TNF-308 GG: TNF-238 GG: IL17-197 AA*, который не выявлен ни в одном случае в группе сравнения среди 98 здоровых женщин, но довольно часто выявляется среди пациенток с ЛМ. Специфичность выявления этого показателя составляет 100%, а величина прогностического коэффициента достигает 13,3, что предполагает вероятность правильности прогноза 99,9%.

Обсуждение

Фактор некроза опухоли является одним из наиболее мощных провоспалительных цитокинов, который высоко экспрессируется на поверхностных мембранах клеток при воспалительных процессах. $TNF\alpha$ регулирует транскрипцию генов-мишеней в основном через активацию NF- κ B, а гены, индуцированные TNF, в значительной степени согласуются с известными генами-мишенями NF- κ B. Аналогичным образом, IL-17 частично сигнализирует через NF- κ B путь, хотя его основной сигнальный путь проходит через факторы транскрипции CCAAT/энхансер-связывающих белков (C/EBP). Некоторые гены, коэкспрессирующие свои белковые продукты совместно с IL-17 (например, *CXCL1*, *MIP-2*, *CXCL5*, *IL-6*, *LCN2* и *COX2*), транскрибируются C/EBP- β и C/EBP- δ [2].

Показано, что провоспалительная активность IL17 наиболее значимо проявляется при синергическом взаимодействии с TNF [2]. Результаты проведенного нами анализа полиморфизма генов

ТАБЛИЦА 1. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТОТ ГЕНОТИПОВ СРЕДИ ПАЦИЕНТОК С ЛЕЙОМИОМОЙ И СРЕДИ ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН

TABLE 1. DISTRIBUTION OF GENOTYPE FREQUENCIES AMONG PATIENTS WITH LEIOMYOMA AND AMONG HEALTHY WOMEN

Полиморфная позиция Polymorphic position	Пациенты с лейомиомой Patients with leiomyoma n = 180 (%)	Группа сравнения Comparison group n = 98 (%)	OR	OR_CI95	P_COR	SP	DK
Позитивно ассоциированные с патологией генотипы Genotypes positively associated with pathology							
TNF-308 GG:IL17-197 AA	23 (12,78)	2 (2,04)	7,03	1,62-30,49	0,0162	97,96	8,0
TNF-238 GG:IL17-197 AA	24 (13,33)	2 (2,04)	7,38	1,71-31,95	0,0171	97,96	8,2
TNF-308 GG:TNF-238 GG:IL17-197 AA	19 (10,56)	0 (0,00)	12,22	1,62-92,50	0,0054	100,00	13,3
Негативно ассоциированные с патологией генотипы Genotypes negatively associated with pathology							
TNF-863 CC:IL6-174 GG:IL17-197 GG	8 (4,44)	16 (16,33)	0,24	0,10-0,58	0,0286	95,56	-5,7
TNF-238 GG:IL1B-31 TC:IL6-174 CC	15 (8,33)	23 (23,47)	0,30	0,15-0,60	0,0176	91,67	-4,5
TNF-238 GG:IL6-174 CC:IL8-251 TA	9 (5,00)	23 (23,47)	0,17	0,08-0,39	0,0023	95,00	-6,7
TNF-863 CC:TNF-238 GG:IL6-174 CC:IL8-251 TA	8 (4,44)	18 (18,37)	0,21	0,09-0,50	0,0126	95,56	-6,2
TNF-863 CC:IL1B-31 TC:IL6-174 CC:IL8-251 TA	6 (3,33)	16 (16,33)	0,18	0,07-0,47	0,0150	96,67	-6,9
TNF-863 CC:IL1B-31 TC:IL6-174 CC:IL17-197 GA	6 (3,33)	17 (17,35)	0,16	0,06-0,43	0,0050	96,67	-7,2
TNF-863 CC:IL1B-31 TC:IL8-251 TA:IL17-197 GA	10 (5,56)	22 (22,45)	0,20	0,09-0,45	0,0051	94,44	-6,1
TNF-863 CC:IL6-174 CC:IL8-251 TA:IL17-197 GA	3 (1,67)	15 (15,31)	0,09	0,03-0,33	0,0051	98,33	-9,6
TNF-308 GG:IL1B-31 TC:IL6-174 CC:IL8-251 TA	4 (2,22)	13 (13,27)	0,15	0,05-0,47	0,0208	97,78	-7,8
TNF-308 GG:IL1B-31 TC:IL6-174 CC:IL17-197 GA	5 (2,78)	14 (14,29)	0,17	0,06-0,49	0,0350	97,22	-7,1
TNF-308 GG:IL6-174 CC:IL8-251 TA:IL17-197 GA	5 (2,78)	14 (14,29)	0,17	0,06-0,49	0,0371	97,22	-7,1

Таблица 1 (окончание)
Table 1 (continued)

Полиморфная позиция Polymorphic position	Пациенты с лейомиомой Patients with leiomyoma n = 180 (%)	Группа сравнения Comparison group n = 98 (%)	OR	OR_CI95	P_COR	SP	DK
TNF-238 GG:IL1B-31 TC:IL6-174 CC:IL8-251 TA	5 (2,78)	20 (20,41)	0,11	0,04-0,31	0,0048	97,22	-8,7
TNF-238 GG:IL1B-31 TC:IL6-174 CC:IL17-197 GA	6 (3,33)	21 (21,43)	0,13	0,05-0,33	0,0049	96,67	-8,1
TNF-238 GG:IL1B-31 TC:IL8-251 TA:IL17-197 GA	16 (8,89)	24 (24,49)	0,30	0,15-0,60	0,0288	91,11	-4,4
TNF-238 GG:IL6-174 CC:IL8-251 TA:IL17-197 GA	4 (2,22)	20 (20,41)	0,09	0,03-0,27	0,0050	97,78	-9,6
TNF-863 CC:TNF-238 GG:IL1B-31 TC:IL6-174 CC:IL8-251 TA	5 (2,78)	16 (16,33)	0,15	0,05-0,41	0,0142	97,22	-7,7
TNF-863 CC:TNF-238 GG:IL1B-31 TC:IL6-174 CC:IL17-197 GA	6 (3,33)	17 (17,35)	0,16	0,06-0,43	0,0073	96,67	-7,2
TNF-863 CC:TNF-238 GG:IL1B-31 TC:IL8-251 TA:IL17-197 GA	10 (5,56)	19 (19,39)	0,24	0,11-0,55	0,0497	94,44	-5,4
TNF-863 CC:TNF-238 GG:IL6-174 CC:IL8-251 TA:IL17-197 GA	3 (1,67)	15 (15,31)	0,09	0,03-0,33	0,0075	98,33	-9,6
TNF-863 CC:IL1B-31 TC:IL6-174 CC:IL8-251 TA:IL17-197 GA	1 (0,56)	15 (15,31)	0,03	0,00-0,24	0,0095	99,44	-14,4
TNF-308 GG:TNF-238 GG:IL1B-31 TC:IL6-174 CC:IL8-251 TA	3 (1,67)	13 (13,27)	0,11	0,03-0,40	0,0075	98,33	-9,0
TNF-308 GG:TNF-238 GG:IL6-174 CC:IL8-251 TA:IL17-197 GA	4 (2,22)	14 (14,29)	0,14	0,04-0,43	0,0158	97,78	-8,1
TNF-308 GG:IL1B-31 TC:IL6-174 CC:IL8-251 TA:IL17-197 GA	1 (0,56)	13 (13,27)	0,04	0,00-0,28	0,0096	99,44	-13,8
TNF-238 GG:IL1B-31 TC:IL6-174 CC:IL8-251 TA:IL17-197 GA	1 (0,56)	19 (19,39)	0,02	0,00-0,18	0,0093	99,44	-15,4
TNF-308 GG:TNF-238 GG:IL6-174 CC:IL8-251 TA:IL17-197 GA	4 (2,22)	14 (14,29)	0,14	0,04-0,43	0,0158	97,78	-8,1
TNF-863 CC:TNF-238 GG:IL1B-31 TC:IL6-174 CC:IL8-251 TA:IL17-197 GA	1 (0,56)	15 (15,31)	0,03	0,00-0,24	0,0117	99,44	-14,4
TNF-308 GG:IL1B-31 TC:IL6-174 CC:IL8-251 TA:IL17-197 GA	1 (0,56)	13 (13,27)	0,04	0,00-0,28	0,0096	99,44	-13,8

Примечание. OR – отношения шансов, OR_CI95 – 95%-ный доверительный интервал, P_COR – уровень значимости с поправкой Бонферрони, SP – специфичность, DK – диагностический коэффициент.

Note. OR, the odds ratio; OR_CI95, the 95% confidence interval; P_COR, the significance level adjusted for Bonferroni; SP, specificity; DK, the diagnostic coefficient.

провоспалительных и противовоспалительных цитокинов подчеркнули значимость суммарного эффекта двух полиморфных позиций регуляторного региона гена *TNF-283 A/G*, *TNF-308 A/G* и полиморфизма промоторного региона гена *IL17-197 A/G* в развитии ЛМ, вероятно за счет изменения уровня продукции в зависимости от генотипа. Ранее нами показано значительное возрастание содержания TNF в сыворотке крови русских пациенток с ЛМ [7]. Аналогичные результаты получены и для других пациенток с ЛМ европеоидного происхождения [12, 18].

Сравнительный анализ клеток неизмененного миометрия и клеток из миоматозных очагов показал, что оба типа клеток имеют общие черты, хотя клетки из патологических очагов имеют значительно более короткое время удвоения и значительно более высокую экспрессию генов стволовости, характеризуются секрецией значительно более высоких уровней цитокинов, связанных с хроническим воспалением, и значительно меньших количеств цитокинов, связанных с острым воспалением. Уровень экспрессии генов цитокинов Th2 оказался более высоким по сравнению с экспрессией Th1/Th17-цитокинов [11].

Сообщалось, что уровни TNF в сыворотке крови у женщин с клиническими проявлениями ЛМ были достоверно выше, чем в контрольной группе [20]. При этом TNF влияет на экспрессию активина-А, индуктора ЕСМ, в миоматозных клетках. Это позволяет предположить, что TNF может способствовать увеличению отложения компонентов экстрацеллюлярного матрикса в области локализации ЛМ, что соответствует нашим и литературным данным об изменении уровня металлопротеиназы при ЛМ [16, 18].

Установленное в результате проведенного исследования повышение среди пациенток с ЛМ частоты встречаемости двух генотипов гена *TNF* в позициях -238 и -308, которое усиливается при их сочетании с AA генотипом гена *IL17* в позиции -197, хорошо коррелируют с нашими и другими данными о повышении уровня экспрессии РНК *TNF*-гена и концентрации белкового продукта этого гена в сыворотке крови. Однако вопрос о взаимосвязи между этими результатами остается открытым. Казалось бы, отрицательный ответ на него содержится в метаанализе, опубликованном в European Cytokine Network, показавшем отсутствие таких связей [10]. Несмотря на это, большое количество однонуклеотидных замен в промоторном регионе *TNF* и расположение гена рядом с высокополиморфным участком генов HLA делает этот ответ не таким однозначным. Описано исходных пять полиморфных

микросателлитов TNFa-e, из которых a, b и d являются мультиаллельными, высокополиморфными фрагментами, в то время как TNFc и TNFe являются биаллельными и триаллельными соответственно. Результаты различных исследований продемонстрировали сильную неравновесность связи между определенными аллелями этих микросателлитов и локусами HLA I и II классов у человека [8].

Выявленные в области промотора полиморфные позиции могут быть диаметрально противоположно ассоциированы с уровнем экспрессии гена [15]. Считается, что транскрипционная индукция TNFα контролируется некоторыми транскрипционными факторами, включая транскрипционный фактор ОСТ1, ядерный фактор κВ (NF-κВ), сигнальный преобразователь и активатор транскрипции (PIAS1), белок-активатор-1 (AP-1). Транскрипционный фактор ОСТ1 может прочно связываться со специфичным участком промотора *TNF* при наличии там аллельного варианта -857T (но не с -857C) и, таким образом, блокировать взаимодействие NF-κВ с близлежащей областью в районе позиций от -873 до -863, что приводит к ингибированию транскрипции *TNF*. PIAS1 обладает активностью SUMO E3 лигазы и может подавлять NF-κВ, блокируя ДНК-связывающую активность NF-κВ с промотором *TNF*. Ang II может активировать 2 транскрипционных фактора NF-κВ и AP-1, которые важны для опосредования экспрессии гена *TNF* [9].

Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования среди 278 российских женщин европеоидного происхождения установлено значительное повышение среди пациенток с ЛМ частоты гомозиготных комбинаций *TNF-238 GG:IL17A-197 AA*, *TNF-308 GG:TNF-238 GG* и *TNF-308 GG:TNF-238 GG:IL17A-197 AA*. В противоположность этому частота комбинаций гена *TNF* в трех исследованных позициях с исследованными SNP генов таких провоспалительных цитокинов, как *IL1B-31*; *IL6-174* и *IL8-251*, значительно снижена среди пациенток с ЛМ.

В ряде случаев величины выявленных различий в частоте встречаемости указанных комбинаций достигают столь значимого уровня, что позволяют рассматривать их в качестве потенциальных генетических факторов прогноза предрасположенности или резистентности женщин с определенным генотипом к развитию ЛМ.

Список литературы / References

1. Адамян Л.В., Кузнецова М.В., Тоноян Н.М., Шаповаленко Р.А., Пивазян Л.Г., Трофимов Д.Ю. Генетические аспекты миомы матки: современный взгляд на проблему // Проблемы репродукции, 2023. Т. 29, № 4-2. С. 29-39. [Adamyany L.V., Kuznetsova M.V., Tonoyan N.M., Shapovalenko R.A., Pivazyany L.G., Trofimov D.Yu. Genetic aspects of uterine fibroids: a modern view of the problem. *Problemy reproduktivnoy = Russian Journal of Human Reproduction*, 2023, Vol. 29, no. 4-2, pp. 29-39. (In Russ.)]
2. Коненков В.И., Прокофьев В.Ф., Шевченко А.В., Королева Е.Г., Тимофеева Ю.С., Айдагулова С.В., Маринкин И.О. Характеристики состояния фрагмента цитокиновой сети (ФНО-ИЛ-1-ИЛ-4-ИЛ-6-ИЛ-8-ИЛ-10-VEGF) в периферической крови здоровых женщин и пациенток с лейомиомой // Иммунология, 2024. Т. 45, № 3. С. 312-320. [Konenkov V.I., Prokofiev V.F., Shevchenko A.V., Koroleva E.G., Timofeeva Yu.S., Aidagulova S.V., Marinkin I.O. Characteristics of the cytokine network fragment (TNF-IL-1-IL-4-IL-6-IL-8-IL-10-VEGF) in the peripheral blood of healthy women and patients with leiomyoma. *Immunologiya = Immunologiya*, 2024, Vol. 45, no. 3, pp. 312-320. (In Russ.)]
3. Королева Е.Г., Коненков В.И., Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Орлов Н.Б., Тимофеева Ю.С., Айдагулова С.В., Маринкин И.О. Ассоциированность полиморфных вариантов генов цитокинов, фактора роста эндотелия и матричных металлопротеиназ с развитием миомы матки среди русских женщин // Сибирский научный медицинский журнал, 2024. Т. 44, № 2. С. 113-122. [Koroleva E.G., Konenkov V.I., Shevchenko A.V., Prokofiev V.F., Orlov N.B., Timofeeva Yu.S., Aidagulova S.V., Marinkin I.O. Association of polymorphic variants of cytokines genes, endothelial growth factor and matrix metalloproteinases with the development of uterine fibroids among russian women. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*, 2024, Vol. 44, no. 2, pp. 113-122. (In Russ.)]
4. Прилепская В.Н., Серов В.Н., Сухих Г.Т. Миома матки. В: Гинекология. Фармакотерапия без ошибок: руководство для врачей. М.: Е-Ното, 2020. С. 297-305. [Prilepskaya V.N., Serov V.N., Sukhoi G.T. Uterine fibroids. In: *Gynecology. Pharmacotherapy without errors. A guide for doctors*. Moscow: E-Noto, 2020. pp. 297-305.]
5. Согоян Н.С., Кузнецова М.В., Донников А.Е., Мишина Н.Д., Михайловская Г.В., Шубина Е.С., Зеленский Д.В., Муллабаева С.М., Адамян Л.В. Семейная предрасположенность к развитию лейомиомы матки: поиск генетических факторов, повышающих риск развития заболевания // Проблемы репродукции, 2020. Т. 26, № 5. С. 51-57. [Sogoyan N.S., Kuznetsova M.V., Donnikov A.E., Mishina N.D., Mikhailovskaya G.V., Shubina E.S., Zelensky D.V., Mullabaeva S.M., Adamyany L.V. Familial predisposition to uterine leiomyoma: searching for genetic factors that increase the risk of leiomyoma development. *Problemy reproduktivnoy = Russian Journal of Human Reproduction*, 2020, Vol. 26, no. 5, pp. 51-57. (In Russ.)]
6. Chiricozzi A., Guttman-Yassky E., Suárez-Fariñas M., Nograles K.E., Tian S., Cardinale I., Chimenti S., Krueger J.G. Integrative responses to IL-17 and TNF- α in human keratinocytes account for key inflammatory pathogenic circuits in psoriasis. *J. Invest. Dermatol.*, 2011, Vol. 131, no. 3, pp. 677-687.
7. Ciebiera M., Włodarczyk M., Wrzosek M., Wojtyła C., Błażej M., Nowicka G., Łukaszuk K., Jakiel G. TNF- α serum levels are elevated in women with clinically symptomatic uterine fibroids. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 2018, Vol. 32, 2058738418779461. doi: 10.1177/2058738418779461.
8. Elahi M.M., Asotra K., Matata B.M., Mastana S.S. Tumor necrosis factor alpha -308 gene locus promoter polymorphism: an analysis of association with health and disease. *BBA Mol. Basis Dis.*, 2009, Vol. 1792, no. 3, pp. 163-172.
9. El-Tahan R.R., Ghoneim A.M., El-Mashad N. TNF- α gene polymorphisms and expression. *Springerplus*, 2016, Vol. 5, no. 1, 1508. doi: 10.1186/s40064-016-3197-y.
10. Hajeer A.H., Hutchinson I.V. Influence of TNF α gene polymorphisms on TNF α production and disease. *Hum. Immunol.*, 2001, Vol. 62, no. 11, pp. 1191-1199.
11. Islam M.S., Protic O., Giannubilo S.R., Toti P., Tranquill, A.L., Petraglia F., Castellucci M., Ciarmela P. Uterine leiomyoma: Available medical treatments and new possible therapeutic options. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2013, Vol. 98, no. 3, pp. 921-934.
12. Islam M.S., Ciavattini A., Petraglia F., Castellucci M., Ciarmela P. Extracellular matrix in uterine leiomyoma pathogenesis: a potential target for future therapeutics. *Hum. Reprod. Update*, 2018, Vol. 24, no.1, pp. 59-85.
13. Krsteski J., Jurgec S., Pakiž M., But I., Potočnik U. Polymorphism of the IL13 gene may be associated with Uterine leiomyomas in Slovenian women. *Balk. J. Med. Genet.*, 2017, Vol. 19, no. 2, pp. 51-60.
14. Kubik-Huch R.A., Weston M., Nougaret S., Leonhardt H., Thomassin-Naggara I., Horta M., Cunha T.M., Maciel C., Rockall A., Forstner R. European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Guidelines: MR Imaging of Leiomyomas. *Eur. Radiol.*, 2018, Vol. 28, no. 8, pp. 3125-3137.
15. Medikare V., Altaf A., Ananthapur V., Deendayal M., Nallari P. Susceptibility Risk Alleles of -238G/A, -308G/A and -1031T/C Promoter Polymorphisms of TNF- α Gene to Uterine Leiomyomas. *Recent Adv. DNA Gene Seq.*, 2015, Vol. 9, no. 1, pp. 65-71.

16. Mekinian A., Tamouza R., Pavy S., Gestermann N., Ittah M., Mariette X., Miceli-Richard C. Functional study of TNF- α promoter polymorphisms: literature review and meta-analysis. *Eur. Cytokine Netw.*, 2011, Vol. 22, no. 2, pp. 88-102.
17. Meylan F., Siegel R.M. TNF superfamily cytokines in the promotion of Th9 differentiation and immunopathology. *Semin. Immunopathol.*, 2017, Vol. 39, pp. 21-28.
18. Orciani M., Caffarini M., Biagini A., Lucarini G., Delli Carpini G., Berretta A., Di Primio R., Ciavattini A. Chronic inflammation may enhance leiomyoma development by the involvement of progenitor cells. *Stem Cells Int.*, 2018, Vol. 2018, 1716246. doi: 10.1155/2018/1716246.
19. Pietrowski D., Thewes R., Sator M., Denschlag D., Keck C., Tempfer C. Uterine leiomyoma is associated with a polymorphism in the interleukin 1-beta gene. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2009, Vol. 62, no. 2, pp. 112-117.
20. Shevchenko A.V., Prokofiev V.F., Konenkov V.I., Timopheeva Yu.S., Koroleva E.G., Marinkin I.O., Aidagulova S.A. Features of Matrix Metalloproteinases MMP2, MMP3, and MMP9 of Regulatory-Region Polymorphism in Patients with Uterine Fibroids. *Cell Tissue Biol.*, 2023, Vol. 17, no. 6, pp. 699-705.
21. Tsukamoto K., Ohta N., Shirai Y., Emi M. A highly polymorphic CA repeat marker at the human tumor necrosis factor alpha (TNFA α) locus. *J. Hum. Genet.*, 1998, Vol. 43, no. 4, pp. 278-279.
22. Upadhyay S., Dubey P.K. Gene variants polymorphisms and uterine leiomyoma: an updated review. *Front. Genet.*, 2024, Vol. 15, 1330807. doi: 10.3389/fgene.2024.1330807.

Авторы:

Коненков В.И. — д.м.н., профессор, академик Российской академии наук, руководитель лаборатории клинической иммуногенетики, научный руководитель Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии — филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия

Шевченко А.В. — д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммуногенетики, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия

Authors:

Konenkov V.I., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Science, Head, Laboratory of Clinical Immunogenetics, Scientific Director, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, a Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

Shevchenko A.V., PhD, MD (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Clinical Immunogenetics, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, a Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

Прокофьев В.Ф. — к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммуногенетики, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия

Королева Е.Г. — врач — акушер-гинеколог, младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия

Prokofiev V.F., PhD (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Clinical Immunogenetics, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, a Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

Koroleva E.G., Obstetrician-Gynecologist, Junior Researcher, Laboratory of Cellular Technologies, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, a Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

Поступила 19.09.2024
Принята к печати 22.03.2025

Received 19.09.2024
Accepted 22.03.2025

ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПА И СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА МОНОЦИТОВ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Савченко А.А.¹, Здзитовецкий Д.Э.², Адиллов М.М.³,
Кудрявцев И.В.^{4,5}, Беленюк В.Д.¹, Борисов А.Г.¹

¹ Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера – обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр “Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук”», г. Красноярск, Россия

² ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ, г. Красноярск, Россия

³ КГБУЗ «Березовская районная больница», г. Красноярск, Россия

⁴ ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

⁵ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Целью исследования явилось изучение особенностей экспрессии активационных рецепторов на различных субпопуляциях моноцитов крови у больных острым панкреатитом (ОП). Обследовано 69 пациентов в возрасте 37-62 лет со среднетяжелым и тяжелым ОП. Диагноз ОП устанавливался на основании результатов клинического, лабораторного и инструментального обследования. В качестве контроля обследовано 32 здоровых людей аналогичного возрастного диапазона. Исследование фенотипа и субпопуляционного состава моноцитов проводили методом проточной цитометрии с использованием прямой иммунофлуоресценции цельной периферической крови. Установлено, что у больных в начальный период развития ОП наблюдается повышение функциональной активности моноцитов крови, характеризуемое изменением фенотипа и увеличением экспрессии активационных рецепторов на различных субпопуляциях. На фоне увеличения доли моноцитов в крови у больных ОП с коэкспрессией CD45RO и CD62L повышается количество клеток, экспрессирующих рецептор CD25. Повышение уровня миграционной активности моноцитов при ОП также характеризуется выраженным увеличением содержания моноцитов с экспрессией хемокиновых молекул CXCR4 и CCR5. Изменение субпопуляционного состава в острый период заболевания характеризуется более чем 2-кратным увеличением уровня «неклассических» моноцитов, обладающих повышенной тропностью к эндотелию сосудов и противовоспалительной функцией. В субпопуляционном составе моноцитов при ОП меняется доля клеток с экспрессией хемокиновых рецепторов. Так, в составе общей популяции моноцитов у больных повышается количество «классических» и «неклассических»

Адрес для переписки:

Кудрявцев Игорь Владимирович
ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»
197376, Россия, Санкт-Петербург,
ул. Акад. Павлова, 12.
Тел.: 8 (812) 234-29-29.
E-mail: igorek1981@yandex.ru

Address for correspondence:

Igor V. Kudryavtsev
Institute of Experimental Medicine
12 Acad. Pavlov St
St. Petersburg
197376 Russian Federation
Phone: +7 (812) 234-29-29.
E-mail: igorek1981@yandex.ru

Образец цитирования:

А.А. Савченко, Д.Э. Здзитовецкий, М.М. Адиллов, И.В. Кудрявцев, В.Д. Беленюк, А.Г. Борисов «Особенности фенотипа и субпопуляционного состава моноцитов при остром панкреатите» // Медицинская иммунология, 2025. Т. 27, № 3. С. 541-552.
doi: 10.15789/1563-0625-PFA-2977

© Савченко А.А. и соавт., 2025

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

A.A. Savchenko, D.E. Zdzitovetskiy, M.M. Adilov, I.V. Kudryavtsev, V.D. Belenyuk, A.G. Borisov “Phenotypic features and subset composition of monocytes in acute pancreatitis”, Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2025, Vol. 27, no. 3, pp. 541-552.
doi: 10.15789/1563-0625-PFA-2977

© Savchenko A.A. et al., 2025

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

DOI: 10.15789/1563-0625-PFA-2977

моноцитов с экспрессией CXCR4, но при этом практически равномерно увеличивается содержание клеточных субпопуляций с экспрессией рецептора CCR5. Изменения уровней экспрессии активационных рецепторов также характеризуют особенности активации различных субпопуляций моноцитов у больных в начальный период ОП. Только на «классических» моноцитах при ОП повышается уровень экспрессии CCR5, тогда как увеличение экспрессии CD64 выявляется только на «неклассических» моноцитах. У больных ОП увеличение уровня экспрессии HLA-DR-рецептора выявляется на «классических» и «переходных» моноцитах, однако высокий уровень экспрессии CXCR4 выявляется на всех субпопуляциях моноцитов крови. Выявленные изменения фенотипа и субпопуляционного состава моноцитов у больных в начальный период заболевания характеризуют механизм участия моноцитов в воспалительном процессе при ОП, в рамках которого выявляется не только провоспалительная реакция моноцитов, но и повышение активности субпопуляции моноцитов с противовоспалительной функцией.

Ключевые слова: острый панкреатит, воспаление, моноциты, фенотип, субпопуляционный состав, функциональная активность

PHENOTYPIC FEATURES AND SUBSET COMPOSITION OF MONOCYTES IN ACUTE PANCREATITIS

Savchenko A.A.^a, Zdzitovetskiy D.E.^b, Adilov M.M.^c, Kudryavtsev I.V.^{d,e}, Belenyuk V.D.^a, Borisov A.G.^a

^a *Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Science Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation*

^b *Krasnoyarsk State V. Voyno-Yasenetsky Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation*

^c *Berezovsky Regional Hospital, Krasnoyarsk, Russia*

^d *Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation*

^e *First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation*

Abstract. The aim of our research was to study the features of activation receptor expression on various subsets of blood monocytes in patients with acute pancreatitis (AP). 69 patients aged 37–62 years with moderate- and severe-grade AP were examined. The diagnosis of AP was based on the results of clinical, laboratory and instrumental examination. Phenotype and subpopulation composition of monocytes were studied by flow cytometry. Alterations in blood monocytes phenotypes and increased expression of activation receptors were noted in patients during the initial period of AP. Thus, an increased proportion of monocytes in the blood of patients with AP with co-expression of CD45RO and CD62L was detected, along with increased number of cells expressing CD25 receptor. An increased level of migratory monocyte activity in AP could be linked with CXCR4 and CCR5 receptors. Altered subset composition during the acute period of AP was linked with 2-fold increased levels of “non-classical” monocytes. The proportion of cells with expression of chemokine receptors in the subset composition of monocytes changed in AP. Thus, the number of “classical” and “non-classical” monocytes with CXCR4 was increased within total monocyte subset in the patients. Meanwhile, the content of cell subsets with CCR5 receptor expression was almost uniformly increased. The changed expression levels of activation receptors also characterized the activation features of various monocyte subsets in patients during the initial period of AP. Elevated CCR5 was detected in AP only on “classical” monocytes, whereas increased CD64 was found only on “non-classical” monocytes. Elevated HLA-DR expression was detected on “classical” and “intermediate” monocytes of patients with AP but a high level of CXCR4 expression was found on all monocytes subsets. The registered changes in phenotype and subset composition of monocytes in patients during the initial period of the disease seem to characterize the mode of monocyte involvement into the inflammatory process in AP thus revealing not only pro-inflammatory reaction of monocytes, along with increased activity of monocyte subset with anti-inflammatory function.

Keywords: acute pancreatitis, inflammation, monocytes, phenotype, subsets, functional activity

Введение

Острый панкреатит (ОП) представляет собой стерильное воспалительное заболевание с различной этиологией, поражающее более 2,5 млн человек ежегодно [3, 28]. Проблема данного заболевания в настоящее время остается одной из наиболее сложной в urgentной абдоминальной хирургии [2, 3]. Связано это с тем, что, несмотря на активное внедрение в практическую хирургию новых методов малоинвазивных вмешательств, летальность при тяжелых формах ОП (панкреонекрозе) остается неприемлемо высокой, составляя 20–45%, а при инфицированном панкреонекрозе может достигать 80% [7, 22].

При ОП запускается каскад иммуновоспалительных реакций, затрагивающий все системы организма, приводящий к значительным сдвигам в гомеостазе, развитию системного воспаления и к полиорганной недостаточности (ПОН). Соответственно, характер течения ОП во многом зависит от местного и системного воспаления [27, 40, 46]. Причем показано, что чрезмерная интенсивность воспалительной реакции является следствием неконтролируемой активации иммунной системы, что определяется иммунопатогенезом ОП: повреждение ацинарных клеток поджелудочной железы, происходящее на ранних стадиях заболевания в асептических условиях, приводит к высвобождению провоспалительных медиаторов (включая, ассоциированные с повреждением молекулярные фрагменты – DAMPs) [1, 32]. Следствием этого является активация клеток иммунной системы – прежде всего, клеток врожденного иммунитета, экспрессирующих паттерн-распознающие рецепторы (PRRS), которые инфильтрируют ткань поджелудочной железы и синтезируют провоспалительные цитокины, тем самым стимулируя процессы воспаления [38, 41]. В частности, в исследовании Pan L.L. et al. (2018) показано, что при панкреатите в ткани поджелудочной железы накапливаются макрофаги и нейтрофилы, ингибирование функциональной активности которых приводило к снижению интенсивности местной и системной воспалительной реакции [31]. Ранее нами было установлено, что у больных с тяжелой степенью острого деструктивного панкреатита нарушена кинетика синтеза нейтрофилами первичных и вторичных активных форм кислорода (АФК), тогда как при средней степени тяжести повышается уровень синтеза только вторичных АФК [6].

К клеткам врожденного иммунитета также относятся моноциты, которые играют ключевую роль в регуляции иммунных процессов (в том числе адаптивного иммунитета) и в механизмах

системной воспалительной реакции [1, 28]. Соответственно, роль моноцитов также активно исследуется и при ОП. Доказано, что на самых ранних этапах повреждения ацинарных клеток, в ткани поджелудочной железы накапливаются такие хемокины как CCL2 (монокитарный хемотаксический белок-1, MCP-1), CCL3 (макрофагальный воспалительный белок-1 α , MIP-1 α), CCL5 (RANTES) и CCL7 (монокитарный хемотаксический белок 3, MCP-3), которые рекрутируют моноциты [28, 43]. Предполагается, что активированные в зоне воспаления моноциты создают резервуар клеток с высокой пролиферативной активностью [23]. При этом доказано, что макрофаги и дендритные клетки, дифференцированные из моноцитов, быстро вовлекаются в местные воспалительные процессы в ткани, дополнительно стимулируя некроз клеток поджелудочной железы [32]. Однако особенности изменения количества и активности отдельных субпопуляций моноцитов при ОП исследованы далеко не полностью.

Таким образом, целью исследования явилось изучение особенностей экспрессии активационных рецепторов на различных субпопуляциях моноцитов крови у больных ОП.

Материалы и методы

Проведено проспективное рандомизированное прямое клиническое исследование 69 больных (35 женщин и 34 мужчин) в возрасте 37–62 лет (средний возраст пациентов составил $51,9 \pm 13,7$ года), поступивших со среднетяжелым и тяжелым ОП по шкале первичной экспресс-оценки в хирургическое отделение КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.С. Карповича» г. Красноярск. Диагноз ОП устанавливался на основании результатов клинического, лабораторного и инструментального обследования в условиях приемно-диагностического отделения стационара, согласно Первичному протоколу диагностики и тактики при остром панкреатите в IA фазе заболевания Национальных клинических рекомендаций «Острый панкреатит» [4]. Исходную тяжесть заболевания оценивали по шкале критериев первичной экспресс-оценки тяжести острого панкреатита (СПб НИИ СП имени И.И. Джанелидзе – 2006 г.) [4]. Забор крови для проведения исследования был выполнен однократно в течение одного часа после установки диагноза. В качестве контроля обследовано 32 здоровых человека (18 женщин и 14 мужчин) аналогичного возрастного диапазона.

Забор крови осуществляли в вакутайнеры с К₃ЭДТА (Becton Dickinson, США). Исследование количества и фенотипа моноцитов проводили не позднее 2 часов после забора крови. Развернутый анализ крови осуществляли на гематологическом анализаторе (Beckman Coulter, США). Иммунофенотипирование моноцитов проводили методом проточной цитометрии с использованием прямой семицветной иммунофлуоресценции цельной периферической крови с моноклональными антителами (Beckman Coulter и BioLegend, США), меченных FITC (fluorescein isothiocyanate), PE (phycoerythrin), ECD (phycoerythrin-TexasRed-X), PE-Dazzle[®] 594 (phycoerythrin-Dazzle 594), PerCP/Cyanine5.5 (peridinin-chlorophyll protein-cyanin 5.5), PC7 (phycoerythrin-cyanin 7), APC (allophycocyanin), AF700 (Alexa Fluor 700), APC/Cyanine7 (allophycocyanin-cyanine7) (табл. 1). Подготовку образцов крови и настройку проточного цитометра осуществляли в соответствии с рекомендациями производителей антител. Окрашенную кровь перемешивали при помощи орбитального ротатора Multi-Vortex V-32 (BioSan, Латвия) и инкубировали при комнатной температуре в течение 20 минут в месте, защищенном от проникновения прямых солнечных лучей. Удаление эритроцитов из образцов проводили по безотмывочной технологии с использованием лизирующего раствора VersaLyse (Beckman Coulter, США),

к 975 мкл которого ex tempore добавляли 25 мкл фиксирующего раствора IOTest 3 Fixative Solution (Beckman Coulter, США). Анализ образцов проводили на проточном цитофлуориметре Navios[™] (Beckman Coulter, США) Центра коллективного пользования КНЦ СО РАН. Для оценки фенотипа моноцитов были сформированы 3 панели: CD62L-FITC/CD45RO-ECD/CD25-PC5.5/CD14-APC/CD45-AAF750, CD39-FITC/CD38-PE/CD14-APC/CD45-AAF750 и CD64-FITC/CD195-PE/CD184-ECD/HLA-DR-PC5.5/CD16-PC7/CD14-APC/CD45-AAF750. При цитометрическом анализе подсчитывали процент флуоресцирующих клеток и среднюю интенсивность флуоресценции (MFI – Mean Fluorescence Intensity), по которой оценивали уровни экспрессии поверхностных рецепторов. В каждой пробе анализировали не менее 50 000 моноцитов. Обработку цитофлуориметрических данных проводили при помощи программ Navios Software v.1.2 и Kaluza[™] v. 2.2 (Beckman Coulter, США).

Все исследования выполнены с информированного согласия испытуемых и в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России

ТАБЛИЦА 1. КЛОН БЕЛКА, ИЗОТИП, ФЛУОРОХРОМ И ПРОИЗВОДИТЕЛЬ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В ИССЛЕДОВАНИИ

TABLE 1. PROTEIN CLONE, ISOTYPE, FLUOROCHROME AND MANUFACTURER OF MONOCLONAL ANTIBODIES USED IN THE INVESTIGATION

Антитело Antibody	Клон Clone	Изотип Isotype	Флуорохром Fluorochrome	Производство Production
CD62L	DREG56	IgG1 Mouse	FITC	Beckman Coulter
CD45RO	UCHL1	IgG2a Mouse	ECD	Beckman Coulter
CD25	BC96	Mouse IgG1	PerCP/Cyanine5.5	BioLegend
CD39	A1	Mouse IgG1	FITC	BioLegend
CD38	T16	IgG1 Mouse	PE	Beckman Coulter
CD64	22	IgG1 Mouse	FITC	Beckman Coulter
CD195	J418F1	Rat IgG2b	PE	BioLegend
CD184	12G5	Mouse IgG2a	PE/Dazzle [™] 594	BioLegend
HLA-DR	Immu-357	IgG1 Mouse	PC5.5	Beckman Coulter
CD16	3G8	IgG1 Mouse	PC7	Beckman Coulter
CD14	RMO52	IgG2a Mouse	APC	Beckman Coulter
CD45	HI30	Mouse IgG1	APC/Cyanine7	BioLegend

от 19.06.2003 г. № 266. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «НИИ медицинских проблем Севера» (Протокол № 8 от 22.09.2022).

Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей ($Q_{0,25}$ и $Q_{0,75}$). Достоверность различий количественных показателей оценивали с помощью непараметрического критерия U-критерия Манна–Уитни (Mann–Whitney U test). Статистический анализ осуществляли в пакете прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., 2007).

Результаты

При исследовании фенотипа моноцитов установлено, что при ОП на фоне сохранения контрольных значений относительного и абсолют-

ного количества общих моноцитов повышается процентное содержание $CD25^+$, $CD184^+$, $CD195^+$ и $CD45RO^+CD62L^+$ моноцитов по сравнению с контрольными значениями (табл. 2). При этом у больных ОП также понижается относительный уровень моноцитов с фенотипом $CD45RO^-CD62L^-$ и $CD45RO^-CD62L^+$.

Исследование субпопуляционного состава моноцитов позволило выявить то, что у больных ОП повышено относительное количество $CD14^+CD16^+$ клеток (табл. 3). Процентное содержание $CD14^{++}CD16^-CD184^+$ моноцитов у обследованных больных в 1,85 раза превышает контрольные значения, тогда как уровень $CD14^+CD16^+CD184^+$ клеток уже в 12,5 раза выше, чем у лиц контрольной группы. Кроме того, обнаружено, что в крови больных ОП значительно выше, чем у лиц контрольной группы, относительный уровень моноцитов, экспрессирующих маркер $CD195$. Так, процентное количество $CD14^{++}CD16^-CD195^+$ клеток более чем в 2000 раз превышает контрольные значе-

ТАБЛИЦА 2. ФЕНОТИП МОНОЦИТОВ (В %) У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

TABLE 2. PHENOTYPE OF MONOCYTES (IN %) IN PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

Показатели Parameters	Контроль Control n = 32	Острый панкреатит Acute pancreatitis n = 69	p
Моноциты, % Monocytes, %	6,8 (5,4-10,0)	7,1 (4,8-12,9)	
Моноциты, $10^9/л$ Monocytes, $10^9/L$	0,36 (0,19-0,52)	0,40 (0,18-0,57)	
$CD25^+$, %	3,93 (1,91-9,52)	7,06 (2,17-19,08)	0,048
$CD64^+$, %	96,8 (91,7-97,6)	95,7 (90,1-99,0)	
$CD184^+$, %	39,4 (29,4-62,0)	84,4 (71,6-95,6)	< 0,001
$CD195^+$, %	0,07 (0,03-5,15)	93,0 (10,6-84,8)	< 0,001
$CD38^-$	7,2 (3,1-9,7)	9,1 (3,4-56,6)	
$CD38^+CD39^-$	9,3 (2,2-13,2)	4,6 (1,8-12,6)	
$CD38^-$	9,1 (6,7-11,6)	10,1 (7,0-16,2)	
$CD38^+CD39^+$, %	76,4 (53,2-82,7)	54,8 (10,1-82,8)	
$CD45RO^-$	12,2 (6,5-17,0)	2,5 (0,8-10,8)	0,043
$CD45RO^+CD62L^-$	49,7 (43,6-66,2)	45,9 (27,7-56,7)	
$CD45RO^-$	3,2 (0,8-4,0)	0,48 (0,26-2,05)	0,007
$CD45RO^+CD62L^+$, %	31,1 (16,7-44,2)	48,3 (30,40-70,02)	0,033
HLA-DR ⁺ , %	87,4 (75,5-92,6)	96,6 (57,7-97,8)	

Примечание. Фенотип моноцитов представлен в процентах от общего количества моноцитов в крови.

Note. Monocyte phenotype is presented as a percentage of the total number of monocytes in the blood.

ТАБЛИЦА 3. СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ МОНОЦИТОВ (В %) У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 3. SUBSET COMPOSITION OF MONOCYTES (IN %) IN PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Показатели Parameters	Контроль Control n = 32	Острый панкреатит Acute pancreatitis n = 69	p
Субпопуляционный состав моноцитов Subset composition of monocytes			
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁻	76,2 (52,3-88,5)	75,0 (66,4-81,5)	
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁺	20,0 (4,4-35,1)	12,5 (6,9-18,0)	
CD14 ⁺ CD16 ⁺	4,0 (2,3-6,6)	9,9 (4,7-11,7)	0,018
Распределение моноцитов, экспрессирующих активационные и хемокиновые рецепторы, по их субпопуляционному составу Distribution of monocytes expressing activation and chemokine receptors according to their subset composition			
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁻ CD64 ⁺	69,0 (44,8-88,5)	66,8 (3,2-79,2)	
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁺ CD64 ⁺	18,0 (4,1-32,4)	11,9 (3,6-15,6)	
CD14 ⁺ CD16 ⁺ CD64 ⁺	1,2 (0,6-2,0)	1,1 (0,2-1,7)	
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁻ CD184 ⁺	29,5 (21,5-44,6)	54,7 (34,8-66,3)	0,015
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁺ CD184 ⁺	6,2 (1,5-14,5)	12,2 (8,2-15,2)	
CD14 ⁺ CD16 ⁺ CD184 ⁺	0,20 (0,09-0,67)	2,5 (0,9-4,3)	< 0,001
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁻ CD195 ⁺	0,03 (0,01-0,35)	62,0 (2,2-77,0)	< 0,001
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁺ CD195 ⁺	0,07 (0,03-1,06)	11,5 (6,0-16,1)	< 0,001
CD14 ⁺ CD16 ⁺ CD195 ⁺	0,01 (0,005-0,590)	2,3 (1,0-3,6)	< 0,001
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁻ HLA-DR ⁺	54,1 (41,6-73,4)	64,0 (34,6-77,9)	
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁺ HLA-DR ⁺	18,3 (4,2-31,3)	12,3 (8,1-16,2)	
CD14 ⁺ CD16 ⁺ HLA-DR ⁺	3,1 (2,2-5,2)	2,7 (1,0-4,7)	

Примечание. Количество моноцитов, экспрессирующих CD64-, CD184-, CD195- и HLA-DR-маркеры, выражали в процентах от их содержания в соответствующей субпопуляции.

Note. The number of monocytes expressing CD64, CD184, CD195 and HLA-DR markers was expressed as a percentage of their content in the corresponding subset.

ния, тогда как уровни CD14⁺⁺CD16⁺CD195⁺ и CD14⁺CD16⁺CD195⁺ моноцитов повышены в 164 и 230 раз соответственно.

Мы также исследовали среднюю интенсивность флуоресценции (MFI) хемокиновых (CD184 и CD195) и некоторых активационных (CD64 и HLA-DR), по которой характеризовали уровни экспрессии рецепторов на мембране моноцитов. Обнаружено, что при ОП на мембране общей фракции моноцитов более интенсивно, по сравнению с контрольными значениями, экспрессированы CD184 и HLA-DR-молекулы

(табл. 4). При исследовании экспрессии рецепторов на мембранах различных субпопуляций моноцитов установлено, что у больных ОП молекула CD64 более выражено экспрессирована на CD14⁺CD16⁺ моноцитах, тогда как рецептор CD195 – на CD14⁺⁺CD16⁻ моноцитах. Кроме того, молекула CD184 более интенсивно экспрессирована на мембранах всех субпопуляций моноцитов у больных ОП по сравнению с показателями контрольной группы, тогда как рецептор HLA-DR – только на мембранах CD14⁺⁺CD16⁻ и CD14⁺⁺CD16⁺ моноцитов.

ТАБЛИЦА 4. УРОВНИ ЭКСПРЕССИИ (MFI, о. е.) АКТИВАЦИОННЫХ МАРКЕРОВ НА МЕМБРАНЕ МОНОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 4. EXPRESSION LEVELS (MFI, r. u.) OF ACTIVATION MARKERS ON THE MONOCYTE MEMBRANE IN PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Показатели Parameters	Контроль Control n = 32	Острый панкреатит Acute pancreatitis n = 69	p
Экспрессия на общей популяции моноцитов Expression on the general monocyte population			
CD64	14,70 (13,30-19,40)	20,30 (10,10-24,20)	
CD184	1,44 (1,37-1,75)	4,45 (3,99-5,36)	< 0,001
CD195	8,68 (2,28-11,50)	7,05 (6,39-9,77)	
HLA-DR	5,34 (4,22-5,82)	6,27 (5,19-7,66)	0,027
Экспрессия CD64 на субпопуляциях моноцитов Expression of CD64 on monocyte subsets			
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁻	15,00 (13,50-19,90)	21,00 (10,10-25,90)	
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁺	13,70 (11,30-18,50)	17,70 (9,35-23,00)	
CD14 ⁺ CD16 ⁺	7,54 (5,82-9,10)	10,80 (7,54-15,10)	0,049
Экспрессия CD184 на субпопуляциях моноцитов Expression of CD184 on monocyte subsets			
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁻	1,42 (1,37-1,77)	4,59 (3,92-4,98)	< 0,001
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁺	1,44 (1,39-1,59)	5,21 (4,16-7,09)	< 0,001
CD14 ⁺ CD16 ⁺	1,39 (1,30-2,28)	4,66 (3,83-10,80)	< 0,001
Экспрессия CD195 на субпопуляциях моноцитов Expression of CD195 on monocyte subsets			
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁻	2,45 (2,32-6,83)	5,86 (3,83-7,65)	0,046
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁺	3,78 (2,16-9,23)	7,91 (6,52-11,00)	
CD14 ⁺ CD16 ⁺	8,48 (5,97-12,60)	11,00 (6,86-25,90)	
Экспрессия HLA-DR на субпопуляциях моноцитов HLA-DR expression on monocyte subsets			
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁻	4,48 (3,61-4,92)	5,13 (4,56-6,90)	0,023
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁺	6,63 (5,99-8,59)	11,20 (7,30-12,30)	0,033
CD14 ⁺ CD16 ⁺	7,32 (6,24-11,00)	8,07 (5,92-12,80)	

Обсуждение

Изменения в иммунной системе при ОП проявляются уже на ранней стадии заболевания, что связывают с активацией провоспалительных гуморальных и клеточных факторов и, в конечном счете, формированием местного и системного воспаления, активность которого во много определяет клиническое течение и исход острого панкреатита [6, 32, 45]. Моноциты крови также вовлекаются в реализацию воспалительной ре-

акции [1, 23, 27]. При этом изменения их фенотипа и субпопуляционного состава моноцитов во многом определяют эффективность воспалительной реакции, так как данная популяция клеток осуществляет широкий комплекс регуляторных процессов в иммунной системе и способна дифференцироваться в эффекторные клетки с провоспалительной активностью [5, 23, 28].

Воспалительная реакция у обследованных нами больных ОП характеризовалась отсутстви-

ем изменения процентного и абсолютного количества моноцитов в крови, а также повышением доли моноцитов, экспрессирующих рецепторы CD25, CD184 и CD195. Молекула CD25 (p55, цепь IL-2R α) определяется как одноцепочечный гликопротеин и является низкоаффинным рецептором к IL-2 [1, 29]. Увеличение количества CD25⁺ моноцитов в крови при ОП также подтверждается в публикации Liu S. et al. (2022) [28]. Однако в исследовании Poba I. et al. (2023) было показано, что при развитии воспалительной реакции экспрессия CD25 на моноцитах снижалась [25].

Маркеры CD184 и CD195 являются хемокиновыми рецепторами. CD184 (CXCR4 или Fusin) относится к семейству рецепторов клеточной поверхности, связанных с G-белком (GPCRs, G protein-coupled cell surface receptors), специфично связывается с хемокином CXCL12 (или SDF-1, stromal cell-derived factor-1), а также является сайтом связывания ВИЧ [10, 12, 44]. Взаимодействие CXCR4 с CXCL12 за счет активации MAPK1/MAPK3 и повышения уровня внутриклеточного Ca²⁺ стимулирует хемотаксис, пролиферацию и/или выживание клеток [14, 20, 26, 36]. Так, в работе Werner Y. et al. (2020) было установлено, что именно экспрессия CXCR4 на моноцитах способствует их начальной инфильтрации в зону инфаркта [42]. На фоне острого воспаления у обследованных нами больных ОП количество моноцитов в крови, экспрессирующих CXCR4, возрастает более чем 2,1 раза. CD195 (CCR5, HIV-1 fusion coreceptor) также относится к семейству GPCRs, функционирует как рецептор хемокинов CC и, соответственно, обладает высоким сродством к CCL3 (или MIP-1 α , macrophage inflammatory protein-1 α), CCL4 (или MIP-1 β , macrophage inflammatory protein-1 β), CCL5 (или RANTES, regulated on activation, normal T cell expressed and secreted) и CCL8 (или MCP2, monocyte chemoattractant protein-2) [15, 17]. Взаимодействие CCR5 с лигандами приводит к активации каскадов сигнальной трансдукции, таких как протеинкиназа B и NF- κ B, перестройке клеточного цитоскелета и хемотаксису клеток [19, 37]. В исследовании Rawat K. et al. (2023) показано, что миграция моноцитов и последующая антигенпрезентация в лимфатических узлах осуществляется по CCR5/CCL5 механизму [34]. В то же время у больных ОП (в нашем исследовании) уровень моноцитов, экспрессирующих CCR5, увеличивается более чем в 1328 раз. Можно предположить, что подобное усиление миграционной активности моноцитов при ОП может привести к их последующему накоплению в зоне воспаления поджелудочной железы, последующей дифференцировке в макрофаги с соответствующей стимуляцией активности воспалительной реакции.

У обследованных больных ОП в крови меняется содержание моноцитов, экспрессирующих антигены CD45RO и CD62L. Рецептор CD45RO является изоформой общего лейкоцитарного антигена – CD45 (тирозиновая протеинфосфатаза C рецепторного типа), который модулирует функции как врожденной, так и адаптивной иммунной системы [1, 8, 39]. Показано, что у клеток врожденного иммунитета CD45 влияет на передачу сигналов с Toll-like-рецепторов, что вызывает активацию хемотаксиса, а также синтез и секрецию цитокинов [9]. В исследовании Ahmed M.G.T. et al. (2023) было установлено, что здоровых людей и пациентов с сепсисом уровни экспрессии CD45RO на моноцитах не различались, но при воздействии липополисахаридов бактериального происхождения *in vitro* уровень экспрессии данного маркера увеличивался [8]. Молекула CD62L (или LAM-1, leukocyte adhesion molecule 1) является L-селектином, который осуществляет хоминг клеток в периферические лимфатические узлы [1, 11]. Увеличение количества CD62L⁺ моноцитов связывают с их активацией, которая может осуществляться как при системных заболеваниях, так и являться прогностическим фактором благоприятного исхода при COVID-19 [11, 35]. У обследованных больных ОП доля моноцитов с коэкспрессией CD45RO и CD62L увеличивается, что характеризует их активацию (при снижении содержания клеток с фенотипом CD45RO⁻CD62L⁻ и CD45RO⁺CD62L⁺).

Субпопуляционный состав моноцитов крови мы исследовали по классическому варианту, через экспрессию двух рецепторов – CD14 и CD16: клетки с фенотипом CD14⁺CD16⁻ определяются как «классические» (“classical”) моноциты, с фенотипом CD14⁺CD16⁺ – «промежуточные» (“intermediate”) и CD14⁻CD16⁺ клетки – «неклассические» (“non-classical”) [1, 5, 28]. У обследованных нами больных ОП в крови более чем в 2 раза повышается количество «неклассических» моноцитов по сравнению с показателями здоровых людей. Считается, что данная субпопуляция является наиболее зрелой формой моноцитов, которые являются противовоспалительными клетками, обладают повышенной тропностью к эндотелию сосудов и, соответственно, способны к быстрой миграции в зону воспаления [21]. Кроме того, в обзоре Padgett L.E. et al. (2020) было отмечено, что именно «промежуточные» и «неклассические» моноциты в ткани способны дифференцироваться в функционально активные дендритные клетки [30].

Мы исследовали содержание субпопуляций моноцитов при ОП, экспрессирующих ряд активационных рецепторов, а также уровни экспрессии (по величине MFI) этих маркеров. Обнару-

жено, что субпопуляционный состав моноцитов у больных ОП с экспрессией молекулы CD64 соответствует значениям контрольной группы. Однако именно на фракции «неклассических» моноцитов при ОП повышается уровень экспрессии данного рецептора. Рецептор CD64 (FcγRI, высокоаффинный рецептор IgG) конститутивно экспрессируется на моноцитах, причем уровень экспрессии возрастает на фоне бактериальных инфекций и при воздействии провоспалительных цитокинов [24, 33]. В исследовании Brown L.E. et al. (2020) было показано, что низкий уровень экспрессии маркера CD64 на моноцитах выявляется у пациентов с онкологическими заболеваниями [13]. Следовательно, повышенный уровень экспрессии CD64 на «неклассических» моноцитах у больных ОП связан с развитием воспалительного процесса и характеризует функциональную активацию моноцитов данной фракции.

При ОП увеличивается доля «классических» и «неклассических» моноцитов, экспрессирующих CXCR4 (CD184). Причем уровень экспрессии данного хемокинового рецептора у больных повышен как на общей популяции моноцитов крови, так и на всех субпопуляциях. В то же время в крови у обследованных больных увеличивается количество всех субпопуляций моноцитов с экспрессией рецептора CCR5 (CD195). При этом уровень его экспрессии возрастает только на субпопуляции «классических» (провоспалительных) моноцитов. Данные результаты также характеризуют активацию моноцитов при ОП, в том числе увеличение их миграционной способности, с наличием тенденции на активацию миграции именно провоспалительных моноцитов.

Молекула HLA-DR является общим лейкоцитарным антигеном (мембранным рецептором МНС II класса), который преимущественно экспрессируется на антигенпрезентирующих клетках и принимает участие в антигенпрезентации пептидных антигенов [16, 18, 27]. В исследовании Liu S. et al. (2023) было показано, что экспрессия рецептора HLA-DR на моноцитах у пациентов с ОП в первые дни заболевания была снижена и восстанавливалась к 7-м суткам [27]. В нашем исследовании количество HLA-DR⁺-моноцитов у больных ОП соответствует норме, также как распределение HLA-DR⁺-моноцитов по субпопуляциям. Однако наблюдалось повышение уровней экспрессии маркера HLA-DR на субпопуляциях «классических» и «переходных» моноцитов, что, соответственно, реализовалось и в увеличении

уровня экспрессии данного маркера на общей фракции моноцитов у больных.

Заключение

Таким образом, у больных в начальный период ОП наблюдается повышение функциональной активности моноцитов крови, характеризующееся изменением фенотипа и увеличением экспрессии активационных рецепторов на различных субпопуляциях. Установлено, что на фоне увеличения доли моноцитов в крови у больных ОП с коэкспрессией CD45RO и CD62L повышается количество клеток, экспрессирующих рецептор CD25. Повышение уровня миграционной активности моноцитов при ОП также характеризуется выраженным увеличением содержания моноцитов с экспрессией хемокиновых молекул CXCR4 и CCR5. Изменение субпопуляционного состава в острый период заболевания характеризуется более чем 2-кратным увеличением уровня «неклассических» моноцитов, обладающих повышенной тропностью к эндотелию сосудов и противовоспалительной функцией. В субпопуляционном составе моноцитов при ОП меняется доля клеток с экспрессией хемокиновых рецепторов. Так, в составе общей популяции моноцитов у больных повышается количество «классических» и «неклассических» моноцитов с экспрессией CXCR4, но при этом практически равномерно увеличивается содержание клеточных субпопуляций с экспрессией рецептора CCR5. Изменения уровней экспрессии активационных рецепторов также характеризуют особенности активации различных субпопуляций моноцитов у больных в начальный период ОП. Только на «классических» моноцитах при ОП повышается уровень экспрессии CCR5, тогда как увеличение экспрессии CD64 выявляется только на «неклассических» моноцитах. У больных ОП увеличение уровня экспрессии HLA-DR-рецептора выявляется на «классических» и «переходных» моноцитах, однако высокий уровень экспрессии CXCR4 выявляется на всех субпопуляциях моноцитов крови. Выявленные изменения фенотипа и субпопуляционного состава моноцитов у больных в начальный период заболевания характеризуют механизм участия моноцитов в воспалительном процессе при ОП, в рамках которого выявляется не только провоспалительная реакция моноцитов, но и повышение активности субпопуляции моноцитов с противовоспалительной функцией.

Список литературы / References

1. Козлов В.А., Тихонова Е.П., Савченко А.А., Кудрявцев И.В., Андропова Н.В., Анисимова Е.Н., Головкин А.С., Демина Д.В., Здзитовецкий Д.Э., Калинина Ю.С., Каспаров Э.В., Козлов И.Г., Корсунский И.А., Кудлай Д.А., Кузьмина Т.Ю., Миноранская Н.С., Продеус А.П., Старикова Э.А., Черданцев Д.В., Чесно-

ков А.Б., Шестерня П.А., Борисов А.Г. Клиническая иммунология. Практическое пособие для инфекционистов. Красноярск: Поликор, 2021. 563 с. [Kozlov V.A., Tikhonova E.P., Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V., Andronova N.V., Anisimova E.N., Golovkin A.S., Demina D.V., Zdzitovetsky D.E.E., Kalinina Y.S., Kasparov E.V., Kozlov I.G., Korsunsky I.A., Kudlay D.A., Kuzmina T.Yu., Minoranskaya N.S., Prodeus A.P., Starikova E.A., Cherdantsev D.V., Chesnokov A.B., Shesternya P.A., Borisov A.G. Clinical immunology. A practical guide for infectious disease specialists]. Krasnoyarsk: Polikor, 2021. 563 p.

2. Мусаилов В.А., Еряшев А.Ф., Харитонов В.В., Пархоменко С.А., Чернеховская Н.Е. Эндолимфатическая лекарственная терапия острого панкреатита // Госпитальная медицина: наука и практика, 2023. Т. 6, № 1. С. 33-38. [Musailov V.A., Eryashev A.F., Kharitonov V.V., Parkhomenko S.A., Chernekhovskaya N.E. Endolymphatic drug therapy for acute pancreatitis. *Gospitalnaya meditsina: nauka i praktika = Hospital Medicine: Science and Practice*, 2023, Vol. 6, no. 1, pp. 33-38. (In Russ.)]

3. Отдельнов Л.А., Мухин А.С. Абдоминальный компартмент-синдром при тяжелом остром панкреатите (обзор литературы) // Вестник хирургии имени И.И. Грекова, 2020. Т. 179, № 2. С. 73-78. [Otdelnov L.A., Mukhin A.S. Abdominal compartment syndrome in severe acute pancreatitis (review of literature). *Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova = Grekov's Bulletin of Surgery*, 2020, Vol. 179, no. 2, pp. 73-78. (In Russ.)]

4. Острый панкреатит: клинические рекомендации. М., 2023. 55 с. [Acute pancreatitis. Clinical recommendations]. Moscow, 2023. 55 p.

5. Савченко А.А., Борисов А.Г., Здзитовецкий Д.Э., Кудрявцев И.В., Медведев А.Ю., Мошев А.В., Гвоздев И.И. Фенотипический состав и функциональная активность моноцитов у больных острым панкреатитом // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, № 1. С. 45-54. [Savchenko A.A., Borisov A.G., Zdzitovetskiy D.E., Kudryavtsev I.V., Medvedev A.Yu., Moshev A.V., Gvozdev I.I. Phenotypic profile and functional activity of monocytes in the patients with acute pancreatitis. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2017, Vol. 19, no. 1, pp. 45-54. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2017-1-45-54.

6. Савченко А.А., Борисов А.Г., Здзитовецкий Д.Э., Медведев А.Ю., Гвоздев И.И. Зависимость респираторного взрыва нейтрофилов от состояния их метаболизма у больных с разной степенью тяжести острого деструктивного панкреатита // Медицинская иммунология, 2019. Т. 21, № 1. С. 77-88. [Savchenko A.A., Borisov A.G., Zdzitovetskiy D.E., Medvedev A.Yu., Gvozdev I.I. Dependence of neutrophil respiratory burst on their metabolic state in the patients with acute destructive pancreatitis of different severity. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2019, Vol. 21, no. 1, pp. 77-88. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2019-1-77-88.

7. Тетерин Ю.С., Куликов Ю.Д., Рогаль М.Л., Ярцев П.А., Аскеров А.Ч., Елецкая Е.С., Новиков С.В. Эндоскопическое внутрипросветное дренирование зон панкреатогенной деструкции при некротизирующем панкреатите // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова, 2022. № 2. С. 17-23. [Teterin Yu.S., Kulikov Yu.D., Rogal M.L., Yartsev P.A., Askerov A.Ch., Eletskaia E.S., Novikov S.V. Endoscopic transluminal drainage for infected pancreatic necrosis. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery*, 2022, no. 2, pp. 17-23 (In Russ.)]

8. Ahmed M.G.T., Limmer A., Hartmann M. CD45RA and CD45RO Are Regulated in a Cell-Type Specific Manner in Inflammation and Sepsis. *Cells*, 2023, Vol. 12, no. 14, 1873. doi: 10.3390/cells12141873.

9. Ahmed M.G.T., Limmer A., Sucker C., Fares K.M., Mohamed S.A., Othman A.H., Berger M.M., Brenner T., Hartmann M. Differential Regulation of CD45 Expression on Granulocytes, Lymphocytes, and Monocytes in COVID-19. *J. Clin. Med.*, 2022, Vol. 11, no. 14, 4219. doi: 10.3390/jcm11144219.

10. Bianchi M.E., Mezzapelle R. The Chemokine receptor CXCR4 in cell proliferation and tissue regeneration. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 2109. doi: 10.3389/fimmu.2020.02109.

11. Brezovec N., Perdan-Pirkmajer K., Kuret T., Burja B., Sodin-Šemrl S., Čučnik S., Lakota K. Increased L-Selectin on monocytes is linked to the autoantibody profile in systemic sclerosis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, Vol. 23, no. 4, 2233. doi: 10.3390/ijms23042233.

12. Britton C., Poznansky M.C., Reeves P. Polyfunctionality of the CXCR4/CXCL12 axis in health and disease: Implications for therapeutic interventions in cancer and immune-mediated diseases. *FASEB J.*, 2021, Vol. 35, no. 4, e21260. doi: 10.1096/fj.202001273R.

13. Brown L.E., Zhang D., Cui W. Flow cytometric analysis of monocytes and granulocytes may be useful in the distinction of myeloid neoplasms from reactive conditions: a single institution experience and literature review. *Ann. Clin. Lab. Sci.*, 2020, Vol. 50, no. 3, pp. 327-332.

14. Caspar B., Cocchiara P., Melet A., van Emelen K., van der Aa A., Milligan G., Herbeuval J.P. CXCR4 as a novel target in immunology: moving away from typical antagonists. *Future Drug Discov.*, 2022, Vol. 4, no. 2, FDD77. doi: 10.4155/fdd-2022-0007.

15. Da Silva E., Scott M.G.H., Enslin H., Marullo S. Control of CCR5 Cell-Surface Targeting by the PRAF2 Gatekeeper. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, Vol. 24, no. 24, 17438. doi: 10.3390/ijms242417438.

16. de Freitas C.G., Farias M.G. Evaluation of HLA-DR expression in monocytes and CD64 in neutrophils as A predictor of SEPSIS/sirs in the infectious-inflammatory process. *J. Immunol. Methods*, 2024, Vol. 524, 113589. doi: 10.1016/j.jim.2023.113589.

17. Di Marino D., Conflitti P., Motta S., Limongelli V. Structural basis of dimerization of chemokine receptors CCR5 and CXCR4. *Nat. Commun.*, 2023, Vol. 14, no. 1, 6439. doi: 10.1038/s41467-023-42082-z.

18. Fanelli M., Petrone V., Maracchioni C., Chirico R., Cipriani C., Coppola L., Malagnino V., Teti E., Sorace C., Zordan M., Vitale P., Iannetta M., Balestrieri E., Rasi G., Grelli S., Malergue F., Sarmati L., Minutolo A., Matteucci C.

Persistence of circulating CD169+monocytes and HLA-DR downregulation underline the immune response impairment in PASC individuals: the potential contribution of different COVID-19 pandemic waves. *Curr. Res. Microb. Sci.*, 2023, Vol. 6, 100215. doi: 10.1016/j.crmicr.2023.100215.

19. Ferrero M.R., Tavares L.P., Garcia C.C. The dual role of CCR5 in the course of influenza infection: exploring treatment opportunities. *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 12, 826621. doi: 10.3389/fimmu.2021.826621.

20. González-Arriagada W.A., García I.E., Martínez-Flores R., Morales-Pison S., Coletta R.D. Therapeutic Perspectives of HIV-Associated Chemokine Receptor (CCR5 and CXCR4) Antagonists in Carcinomas. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, Vol. 24, no. 1, 478. doi: 10.3390/ijms24010478.

21. Goshima T., Ieguchi K., Onishi N., Shimizu T., Takayanagi D., Watanabe M., Fujimoto Y., Ohkuma R., Suzuki R., Tsurui T., Mura E., Iriguchi N., Ishiguro T., Shimokawa M., Hirasawa Y., Kubota Y., Ariizumi H., Horiike A., Yoshimura K., Tsuji M., Kiuchi Y., Kobayashi S., Fujishiro J., Hoffman R.M., Tsunoda T., Wada S. Non-classical monocytes enhance the efficacy of immune checkpoint inhibitors on colon cancer in a syngeneic mouse model. *Anticancer Res.*, 2024, Vol. 44, no. 1, pp. 23-29.

22. Gui M., Zhao B., Huang J., Chen E., Qu H., Mao E. Pathogenesis and therapy of coagulation disorders in severe acute pancreatitis. *J. Inflamm. Res.*, 2023, Vol. 16, pp. 57-67.

23. Williams M., Mildner A., Yona S. Developmental and functional heterogeneity of monocytes. *Immunity*, 2018, Vol. 49, no. 4, pp. 595-613.

24. Hichami A., Saidi H., Khan A.S., Degbeni P., Khan N.A. In vitro functional characterization of type-i taste bud cells as monocytes/macrophages-like which secrete proinflammatory cytokines. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, Vol. 24, no. 12, 10325. doi: 10.3390/ijms241210325.

25. Iloba I., McGarry S.V., Yu L., Cruickshank D., Jensen G.S. Differential immune-modulating activities of cell walls and secreted metabolites from probiotic bacillus coagulans JBI-YZ6.3 under normal versus inflamed culture conditions. *Microorganisms*, 2023, Vol. 11, no. 10, 2564. doi: 10.3390/microorganisms11102564.

26. Kim S.K., Choe J.Y., Park K.Y. CXCL12 and CXCR4 as novel biomarkers in uric acid-induced inflammation and patients with gouty arthritis. *Biomedicines*, 2023, Vol. 11, no. 3, 649. doi: 10.3390/biomedicines11030649.

27. Liu S., Luo W., Szatmary P., Zhang X., Lin J.W., Chen L., Liu D., Sutton R., Xia Q., Jin T., Liu T., Huang W. Monocytic HLA-DR expression in immune responses of acute pancreatitis and COVID-19. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, Vol. 24, no. 4, 3246. doi: 10.3390/ijms24043246.

28. Liu S., Szatmary P., Lin J.W., Wang Q., Sutton R., Chen L., Liu T., Huang W., Xia Q. Circulating monocytes in acute pancreatitis. *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 13, 1062849. doi: 10.3389/fimmu.2022.1062849.

29. Luo H., Zhu Y., Guo B., Ruan Z., Liu Z., Fan Z., Zhao S. Causal relationships between CD25 on immune cells and hip osteoarthritis. *Front. Immunol.*, 2023, Vol. 14, 1247710. doi: 10.3389/fimmu.2023.1247710.

30. Padgett L.E., Araujo D.J., Hedrick C.C., Olingy C.E. Functional crosstalk between T cells and monocytes in cancer and atherosclerosis. *J. Leukoc. Biol.*, 2020, Vol. 108, no. 1, pp. 297-308.

31. Pan L.L., Deng Y.Y., Wang R., Wu C., Li J., Niu W., Yang Q., Bhatia M., Gudmundsson G.H., Agerberth B., Diana J., Sun J. Lactose induces phenotypic and functional changes of neutrophils and macrophages to alleviate acute pancreatitis in mice. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 751. doi: 10.3389/fimmu.2018.00751.

32. Peng C., Li Z., Yu X. The role of pancreatic infiltrating innate immune cells in acute pancreatitis. *Int. J. Med. Sci.*, 2021, Vol. 18, no. 2, pp. 534-545.

33. Qu P.F., Li R., Xu C., Chai W., Li H., Fu J., Chen J.Y. A clinical pilot study to evaluate CD64 expression on blood monocytes as an indicator of periprosthetic joint infection. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 2020, Vol. 102, no. 17, e99. doi: 10.2106/JBJS.20.00057.

34. Rawat K., Tewari A., Li X., Mara A.B., King W.T., Gibbings S.L., Nnam C.F., Kolling F.W., Lambrecht B.N., Jakubzick C.V. CCL5-producing migratory dendritic cells guide CCR5+ monocytes into the draining lymph nodes. *J. Exp. Med.*, 2023, Vol. 220, no. 6, e20222129. doi: 10.1084/jem.20222129.

35. Rutkowska E., Kwiecień I., Kłos K., Rzepecki P., Chciałowski A. Intermediate monocytes with PD-L1 and CD62L expression as a possible player in active SARS-CoV-2 infection. *Viruses*, 2022, Vol. 14, no. 4, 819. doi: 10.3390/v14040819.

36. Sadri F., Rezaei Z., Fereidouni M. The significance of the SDF-1/CXCR4 signaling pathway in the normal development. *Mol. Biol. Rep.*, 2022, Vol. 49, no. 4, pp. 3307-3320. doi: 10.1007/s11033-021-07069-3.

37. Santos J., Wang P., Shemesh A., Liu F., Tsao T., Aguilar O.A., Cleary S.J., Singer J.P., Gao Y., Hays S.R., Golden J.A., Leard L., Kleinhenz M.E., Kolaitis N.A., Shah R., Venado A., Kukreja J., Weigt S.S., Belperio J.A., Lanier L.L., Looney M.R., Greenland J.R., Calabrese D.R. CCR5 drives NK cell-associated airway damage in pulmonary ischemia-reperfusion injury. *JCI Insight*, 2023, Vol. 8, no. 21, e173716. doi: 10.1172/jci.insight.173716.

38. Son A., Ahuja M., Schwartz D.M., Varga A., Swaim W., Kang N., Malet J., Shin D.M., Muallem S. Ca2+ Influx Channel Inhibitor SARAF Protects Mice From Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*, 2019, Vol. 157, no. 6, pp. 1660-1672.e2.

39. Trumet L., Ries J., Ivenz N., Sobl P., Wehrhan F., Lutz R., Kesting M., Weber M. Does surgery affect systemic immune response? A perioperative analysis of TGF- β , IL-8 and CD45RO. *Front. Oncol.*, 2023, Vol. 13, 1307956. doi: 10.3389/fonc.2023.1307956.

40. Walkowska J., Zielinska N., Karauda P., Tubbs R.S., Kurtys K., Olewnik Ł. The pancreas and known factors of acute pancreatitis. *J. Clin. Med.*, 2022, Vol. 11, no. 19, 5565. doi: 10.3390/jcm11195565.

41. Wan J., Yang X., Ren Y., Li X., Zhu Y., Haddock A.N., Ji B., Xia L., Lu N. Inhibition of miR-155 reduces impaired autophagy and improves prognosis in an experimental pancreatitis mouse model. *Cell Death Dis.*, 2019, Vol. 10, no. 4, 303. doi: 10.1038/s41419-019-1545-x.
42. Werner Y., Mass E., Ashok Kumar P., Ulas T., Händler K., Horne A., Klee K., Lupp A., Schütz D., Saaber F., Redecker C., Schultze J.L., Geissmann F., Stumm R. CXCR4 distinguishes HSC-derived monocytes from microglia and reveals monocyte immune responses to experimental stroke. *Nat. Neurosci.*, 2020, Vol. 23, no. 3, pp. 351-362.
43. Xue J., Sharma V., Habtezion A. Immune cells and immune-based therapy in pancreatitis. *Immunol. Res.*, 2014, Vol. 58, no. 2-3, pp. 378-386.
44. Yu J., Zhou X., Shen L. CXCR4-targeted radiopharmaceuticals for the imaging and therapy of malignant tumors. *Molecules*, 2023, Vol. 28, no. 12, 4707. doi: 10.3390/molecules28124707.
45. Zhang B., Xiao Q., Ma Q., Han L. Clinical treatment for persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome in patients with severe acute pancreatitis (Review). *Exp. Ther. Med.*, 2023, Vol. 26, no. 4, 495. doi: 10.3892/etm.2023.12194.
46. Zhou R., Bu W., Fan Y., Du Z., Zhang J., Zhang S., Sun J., Li Z., Li J. Dynamic changes in serum cytokine profile in rats with severe acute pancreatitis. *Medicina (Kaunas)*, 2023, Vol. 59, no. 2, 321. doi: 10.3390/medicina59020321.

Авторы:

Савченко А.А. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», г. Красноярск, Россия

Здзитовецкий Д.Э. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии имени профессора Ю.М. Лубенского, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ, г. Красноярск, Россия

Адилов М.М. — врач-хирург, заведующий хирургическим отделением КГБУЗ «Березовская районная больница», г. Красноярск, Россия

Кудрявцев И.В. — к.б.н., заведующий лабораторией клеточной иммунологии отдела иммунологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; доцент кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Беленюк В.Д. — к.б.н., младший научный сотрудник лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», г. Красноярск, Россия

Борисов А.Г. — к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», г. Красноярск, Россия

Authors:

Savchenko A.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Laboratory of Molecular and Cellular Physiology and Pathology, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Science Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

Zdzitovetskiy D.E., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Yu. Lubensky Department of Faculty Surgery, Krasnoyarsk State V. Voyno-Yasenevsky Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

Adilov M.M., Surgeon, Head, Surgical Department, Berезovsky Regional Hospital, Krasnoyarsk, Russia

Kudryavtsev I.V., PhD (Biology), Head, Laboratory of Cellular Immunology, Department of Immunology, Institute of Experimental Medicine; Associate Professor, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Belenyuk V.D., PhD (Biology), Junior Researcher, Laboratory of Cellular Molecular Physiology and Pathology, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Science Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

Borisov A.G., PhD (Medicine), Leading Researcher, Laboratory of Cellular Molecular Physiology and Pathology, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Science Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

Поступила 23.03.2024
Отправлена на доработку 16.09.2024
Принята к печати 31.03.2025

Received 23.03.2024
Revision received 16.09.2024
Accepted 31.03.2025

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА РТА У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА В ПЕРИОД ОРТОДОНТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Солдатов В.С.¹, Малышев М.Е.^{2,3}, Солдатова Л.Н.^{1,4},
Иорданишвили А.К.⁵

¹ ООО «Альфа-Дент», Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

³ ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

⁵ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Разработка простых и доступных для пациентов путей улучшения стоматологического здоровья в активном периоде ортодонтического лечения с применением несъемной дуговой аппаратуры (брекет-системы) является актуальной проблемой клинической стоматологии. Целью данного исследования явилось изучение влияния регулярного применения средств ухода за полостью рта у молодых людей, проходящих активный этап ортодонтического лечения с использованием несъемной дуговой аппаратуры, на мукозальный иммунитет. В исследовании приняли участие 39 (17 мужчин, 22 женщины) человек в возрасте от 18 до 28 лет, страдающие зубочелюстными аномалиями без сопутствующей соматической патологии, которые были разделены на 2 группы: группу сравнения (1-я) и основную (2-я). Пациенты 1-й группы, в которую вошли 16 человек (7 мужчин и 9 женщин), на протяжении всего исследования использовали ранее применяемые ими средства индивидуальной гигиены. Пациентам 2-й группы, которую составили 23 человека (10 мужчин и 13 женщин), было рекомендовано использовать новую отечественную низкоабразивную зубную пасту для чувствительных зубов с тройным механизмом защиты зубов и десен, содержащую в своем составе хлорофиллин меди в концентрации достаточной для ингибирования пародонтопатогенных бактерий, глицерофосфат кальция, суспензию гидроксиапатита кальция, хлорид калия, диоксид кремния, хлорид магния и ксилит (R.O.C.S. PRO SENSITIVE). Контрольную группу составили 15 человек (6 мужчин, 9 женщин) того же возраста без зубочелюстных аномалий и не нуждающихся в ортодонтическом лечении. Материалом исследования служила слюна пациентов. Оценивали содержание в слюне секреторного иммуноглобулина «А», а также некоторых провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, концентрации которых определяли методом иммуноферментного анализа. По результатам исследования установлено, что у молодых пациентов на активном этапе ортодонтического лечения на брекет-системах отмечается неблагоприятная динамика по показателям секреторного иммуноглобулина

Адрес для переписки:

Солдатов Вениамин Сергеевич
ООО «Альфа-Дент»
190005, Россия, Санкт-Петербург,
ул. 5-я Красноармейская, 32.
Тел.: 8 (812) 575-91-66.
E-mail: solves5@yandex.ru

Address for correspondence:

Veniamin S. Soldatov
Alfa-Dent Clinics
32 5th Krasnoarmeyskaya St
Krasnoyarsk
190005 Russian Federation
Phone: +7 (812) 575-91-66.
E-mail: solves5@yandex.ru

Образец цитирования:

В.С. Солдатов, М.Е. Малышев, Л.Н. Солдатова, А.К. Иорданишвили «Динамика изменения показателей местного иммунитета рта у пациентов молодого возраста в период ортодонтического лечения» // Медицинская иммунология, 2025. Т. 27, № 3. С. 553-560.
doi: 10.15789/1563-0625-DOC-3183

© Солдатов В.С. и соавт., 2025

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

V.S. Soldatov, M.E. Malyshev, L.N. Soldatova, A.K. Iordanishvili "Dynamics of changes in local immunity of the oral cavity among the young patients during orthodontic treatment", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2025, Vol. 27, no. 3, pp. 553-560.
doi: 10.15789/1563-0625-DOC-3183

© Soldatov V.S. et al., 2025

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

DOI: 10.15789/1563-0625-DOC-3183

«А», концентраций провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в слюнной жидкости. Применение рекомендуемого комплекса средств по уходу за зубами и полостью рта позволило через месяц оптимизировать мукозальный иммунитет и нормализовать баланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, а также сохранить его на продолжительный срок в сложных случаях ортодонтического лечения. Для сохранения стоматологического здоровья в активный период ортодонтического лечения с использованием брекет-систем следует использовать алгоритм индивидуального ухода за полостью рта с применением средств гигиены, основанных на антимикробном действии продуктов растительного происхождения.

Ключевые слова: зубочелюстные аномалии, ортодонтическое лечение, секреторный иммуноглобулин, цитокины, средства гигиены, мукозальный иммунитет

DYNAMICS OF CHANGES IN LOCAL IMMUNITY OF THE ORAL CAVITY AMONG THE YOUNG PATIENTS DURING ORTHODONTIC TREATMENT

Soldatov V.S.^a, Malyshev M.E.^{b, c}, Soldatova L.N.^{a, d}, Iordanishvili A.K.^e

^a Alfa-Dent Clinics, St. Petersburg, Russian Federation

^b St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

^c I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Care, St. Petersburg, Russian Federation

^d First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

^e S. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. The development of simple and accessible tools for improvement of dental health over active period of orthodontic treatment with fixed arch appliances (bracket system) is a pressing issue in clinical dentistry. The aim of this study was to investigate the effects of regular usage of oral care products on mucosal immunity in young people undergoing active period of orthodontic treatment using fixed arch appliances. The study involved 39 persons (17 men, 22 women), aged 18 to 28 years, suffering from dentoalveolar anomalies without concomitant somatic pathology. The patients were divided in 2 groups: the comparison group (1) and the main group (2). Patients in Group 1 (16 subjects, 7 men and 9 women), used their usual personal hygiene products throughout the study. Patients in Group 2, (23 persons, 10 men and 13 women) were recommended to use a new domestic low-abrasive toothpaste for sensitive teeth with a triple mechanism of tooth and gum protection, containing copper chlorophyllin at a concentration sufficient to inhibit periodontopathogenic bacteria, calcium glycerophosphate, calcium hydroxyapatite suspension, potassium chloride, silicon dioxide, magnesium chloride and xylitol (R.O.C.S. PRO SENSITIVE). The control age-matched group consisted of 15 people (6 men, 9 women) without dental anomalies and not requiring orthodontic treatment. The biological material was the patients' oral fluid. The salivary contents of secretory immunoglobulin A, as well as some pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines were determined using the enzyme immunoassay method. The study has revealed unfavorable dynamics in terms of secretory immunoglobulin A, concentrations of pro- and anti-inflammatory cytokines in salivary fluid among young patients using braces at the active stage of orthodontic treatment. The usage of recommended dental and oral care products allowed us to optimize mucosal immunity and normalize the cytokine balance within a month, as well as to maintain it for a long time in complex cases of orthodontic treatment. To maintain dental health during the active period of orthodontic treatment with braces, an algorithm of individual oral care should be kept, by usage of oral hygiene products containing plant-based components with antimicrobial action.

Keywords: dental anomalies, orthodontic treatment, secretory immunoglobulin, cytokines, hygiene products, mucosal immunity

Введение

В настоящее время придается большое значение эстетике лица. Родители хотят, чтобы у детей были красивые зубы, к этому также стремятся и молодые люди [1, 2, 7]. Наиболее часто для устранения зубочелюстных аномалий (ЗЧА) приме-

няется несъемная дуговая ортодонтическая аппаратура, так называемые брекет-системы [1, 7, 9]. В специальной отечественной и зарубежной литературе указывается, что продолжительное пользование брекет-системой может неблагоприятно влиять на состояние твердых тканей зубов, пародонта, гигиену полости рта и др. [7, 8,

9]. Поэтому представляет прикладной интерес разработка простых и доступных для пациентов путей улучшения стоматологического здоровья в активном периоде ортодонтического лечения с применением брекет-системы. Наиболее простым и эффективным считают совершенствование индивидуального ухода за полостью рта путем использования оптимальных предметов и средств гигиены.

Для успешного ортодонтического лечения необходимы не только соблюдение пациентом индивидуальной гигиены рта, но и контроль за ее исполнением со стороны врача. В норме между индигенной микрофлорой полости рта и антимикробными факторами организма-хозяина устанавливается динамическое равновесие [3, 5, 11]. При этом необходимо отметить, что основные заболевания полости рта, такие как кариес и пародонтит, являются результатом экологического дисбаланса между компонентами резидентной микрофлоры и иммунной защитой. Эффектор-ные функции и свойства многих молекул иммунной защиты могут различаться в зависимости от того, находятся ли они в растворе или фиксированы на поверхности слизистой, зубов или микроорганизмов. Иммунные факторы слюны могут модифицироваться под влиянием протеаз и гликозидаз, выделяемых бактериями или клетками организма-хозяина. В результате таких модификаций эти факторы могут утрачивать или приобретать новые виды активности [14, 19]. Замки и дуги, используемые в ортодонтических аппаратах, могут накапливать зубной налет, который часто содержит *S. mutans* [4, 16]. Органические кислоты, образуемые стрептококками, включая *Streptococcus sobrinus* и *S. mutans*, приводят к деминерализации эмали [19]. Различные ортодонтические приспособления оказывают разное воздействие, вызывая кислый рН, повышенную адгезию бактерий (*S. mutans*) и развитие биопленки, что, в конечном итоге, приводит к развитию воспаления в ротовой полости. Клинические качества и физические характеристики брекетов сильно различаются, напрямую влияя на адгезию зубного налета и вызывая гингивит в некоторых случаях. Пористость материала брекетов создает идеальную экологическую нишу для микробной адгезии и образования биопленки [6, 13, 18].

Поскольку устойчивость к антибиотикам является глобальной проблемой, ученые теперь выбирают природные соединения в качестве безопасных альтернативных терапевтических стратегий против бактериальных биопленок. В последнее время растет интерес к выявлению альтернативных антимикробных соединений, включая продукты растительного происхождения, такие как хлорофиллин, для борьбы с бактериями, устойчивыми к антибиотикам [22]. Хлорофиллин является водорастворимым аналогом

зеленого пигмента хлорофилла, извлеченного из различных растений, таких как шпинат, зеленая капуста, трава и одуванчик. Полученный из шпината хлорофиллин проявил антимикробный потенциал против таких бактерий, как *Bacillus subtilis* и *Salmonella enterica* в сочетании с другими антимикробными средствами [12].

Целью данной работы является исследование влияния регулярного применения средств ухода за полостью рта с антимикробными растительными компонентами у молодых людей, проходящих активный этап ортодонтического лечения с использованием несъемной дуговой аппаратуры на мукозальный иммунитет ротовой полости.

Материалы и методы

С целью оптимизации гигиенического ухода за полостью рта и повышения качества стоматологического здоровья молодых людей в период активного ортодонтического лечения с применением несъемной дуговой аппаратуры (брекет-системы) нами было проведено настоящее клинико-лабораторное исследование.

В исследовании приняли участие 39 (17 мужчин, 22 женщины) человек в возрасте от 18 до 28 лет, страдающие ЗЧА, без сопутствующей соматической патологии, которые были разделены на 2 группы: группу сравнения (1-я) и основную (2-я).

Пациенты 1-й группы, в которую вошли 16 человек (7 мужчин и 9 женщин), на протяжении всего исследования использовали ранее применяемые ими средства индивидуальной гигиены.

Пациентам 2-й группы, которую составили 23 человека (10 мужчины и 13 женщин), было рекомендовано использовать новую отечественную низкоабразивную зубную пасту для чувствительных зубов с тройным механизмом защиты зубов и десен, содержащую в своем составе хлорофиллин меди в концентрации достаточной для ингибирования пародонтопатогенных бактерий, глицерофосфат кальция, суспензию гидроксиапатита кальция, хлорид калия, диоксид кремния, хлорид магния и ксилит (R.O.C.S. PRO SENSITIVE).

Контрольную группу составили 15 человек (6 мужчин, 9 женщин) того же возраста без ЗЧА, патологии полости рта и не нуждающихся в ортодонтическом лечении. Участники исследования не имели медицинских противопоказаний к использованию зубной пасты и обязались использовать только ее в стандартном режиме 2 раза в день (утром и вечером после приема пищи). Все пациенты на начало исследования имели удовлетворительную гигиену полости рта. При ее ухудшении пациенты были исключены из исследования.

Материалом исследования служила слюна пациентов. Забор слюны проводили утром с 9:00 до 10:00. Перед сбором слюны пациент полоскал

ротовую полость 100 мл теплого бледно-розового раствора марганцевого кислого калия. После этого в течение последующих 10-15 минут больной собирал слюну в сухую пробирку в количестве около 7 мл. Содержание в слюне секреторного иммуноглобулина А (sIgA), провоспалительных (интерлейкина-1 β (IL-1 β), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-8 (IL-8), фактора некроза опухоли- α (TNF α)) и противовоспалительных (рецепторного антагониста интерлейкина-1 (RAIL), интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-10 (IL-10)) цитокинов определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы АО «Вектор-Бест» (Россия).

У пациентов контрольной группы исследование было проведено однократно, а у пациентов 1-й и 2-й групп – 4 раза – до начала исследования, через 6, 12 и 24 месяца от начала наблюдения за ними. Пациенты, которым проводилось лечение ЗЧА с применением брекет-систем, находились на активном этапе ортодонтического лечения от 1 до 3 месяцев.

Достоверность различий средних величин независимых выборок подвергали оценке при помощи параметрического критерия Стьюдента при нормальном законе распределения и непараметрического критерия Манна–Уитни при отличии от нормального распределения показателей. Проверку на нормальность распределения оценивали при помощи критерия Шапиро–Уилка. Для статистического сравнения долей с оценкой достоверности различий применяли критерий Пирсона χ^2 с учетом поправки Мантеля–Хензеля на правдоподобие. Во всех процедурах статисти-

ческого анализа считали достигнутый уровень значимости (p), критический уровень значимости при этом был равным 0,05.

Исследование соответствовало этическим стандартам Комитета по экспериментам на человеке Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г.

Результаты и обсуждение

Известно, что одним из главных биомаркеров местного иммунитета слизистых оболочек является содержание секреторного иммуноглобулина А [4, 6, 10], так как он способствует снижению адсорбции патогенов к эпителию слизистых и участвует в утилизации вредных ксенобиотиков [3, 11, 14], что важно в профилактике воспалительной патологии слизистой оболочки полости рта. В нашем исследовании мы отметили, что уже через месяц от начала ортодонтического лечения на несъемной замковой аппаратуре (брекет-системе) наблюдается достоверное снижение уровня sIgA в слюнной жидкости пациентов (рис. 1). При этом отсутствие грамотных рекомендаций по уходу за зубами и полостью рта в активном периоде ортодонтического лечения на протяжении 2 лет сохраняет низкие значения этого показателя ($p < 0,05$), в то время как использование пасты на основе хлорофиллина меди позволило нормализовать уровень sIgA в слюнной жидкости ($p < 0,05$) и поддерживать его на протяжении длительного времени в сложной ортодонтической ситуации, характерной для продолжительного лечения.

Нормализация у пациентов 2-й группы (основной) уровня sIgA свидетельствует о повышении иммунитета полости рта, что способствует снижению вероятности вегетирования микроорганизмов на слизистой оболочке полости рта и, соответственно, воспаления, являясь крайне важным на активном этапе ортодонтического лечения, так как наличие несъемной аппаратуры существенно затрудняет уход за зубами и полостью рта.

Нами также был определен уровень воспаления в полости рта, основываясь на показателях концентрации воспалительных и противовоспалительных цитокинов в слюнной жидкости. Результаты исследования концентрации провоспалительных цитокинов в слюне (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α) приведены на рисунке 2. Нами было установлено, что ношение брекет-систем на протяжении 1-3 месяцев привело к повышению концентрации в слюнной жидкости всех нами исследованных провоспалительных цитокинов ($p < 0,01$). В то же время на протяжении 2-летнего наблюдения за динамикой провоспалительных цитокинов отмечено, что у пациентов 1-й группы (сравнения) сохранялась выявленная до начала исследования неблагоприятная ситуация

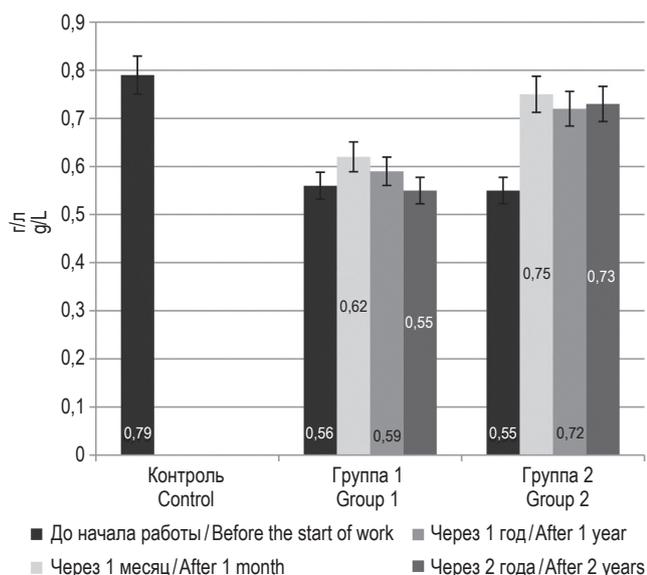


Рисунок 1. Концентрация секреторного иммуноглобулина А в слюне пациентов обследуемых групп, г/л

Figure 1. Concentration of secretory immunoglobulin A in the saliva of patients among the studied groups, g/L

с этими показателями ($p < 0,01$), что говорит о продолжающейся воспалительной активности в полости рта. Между тем у пациентов 2-й (основной) группы исследования, которые не применяли рекомендуемые средства по уходу за зубами и полостью рта, уже через месяц от их использования отмечена весьма достоверная положительная тенденция в динамике концентрации в слюнной жидкости провоспалительных цитокинов ($p < 0,01$), сохраняющаяся на протяжении двухлетнего исследования.

Средние концентрации содержания противовоспалительных цитокинов (RAIL, IL-4, IL-10) в слюнной жидкости пациентов всех обследованных групп приведены на рисунке 3. Известно, что противовоспалительные цитокины поддерживают необходимый баланс в развитии воспаления путем усиления негативного контроля

и усиления репарационных процессов [5, 6, 21]. В проведенном нами лабораторном исследовании было установлено достоверное повышение концентрации RAIL и IL-10 в слюнной жидкости пациентов, находящихся на активном этапе ортодонтического лечения на брекет-системе. Эти показатели достоверно отличались от референсных ($p < 0,01$). Если у пациентов группы сравнения выявленная до начала исследования неблагоприятная ситуация с показателями концентраций в слюнной жидкости RAIL и IL-10 сохранялась на протяжении всего исследования ($p < 0,01$), что говорит о продолжающейся воспалительной активности в полости рта, то у пациентов 3-й основной группы, которые на протяжении наблюдения за ними в процессе активного этапа ортодонтического лечения использовали рекомендуемые средства по уходу за зубами и по-

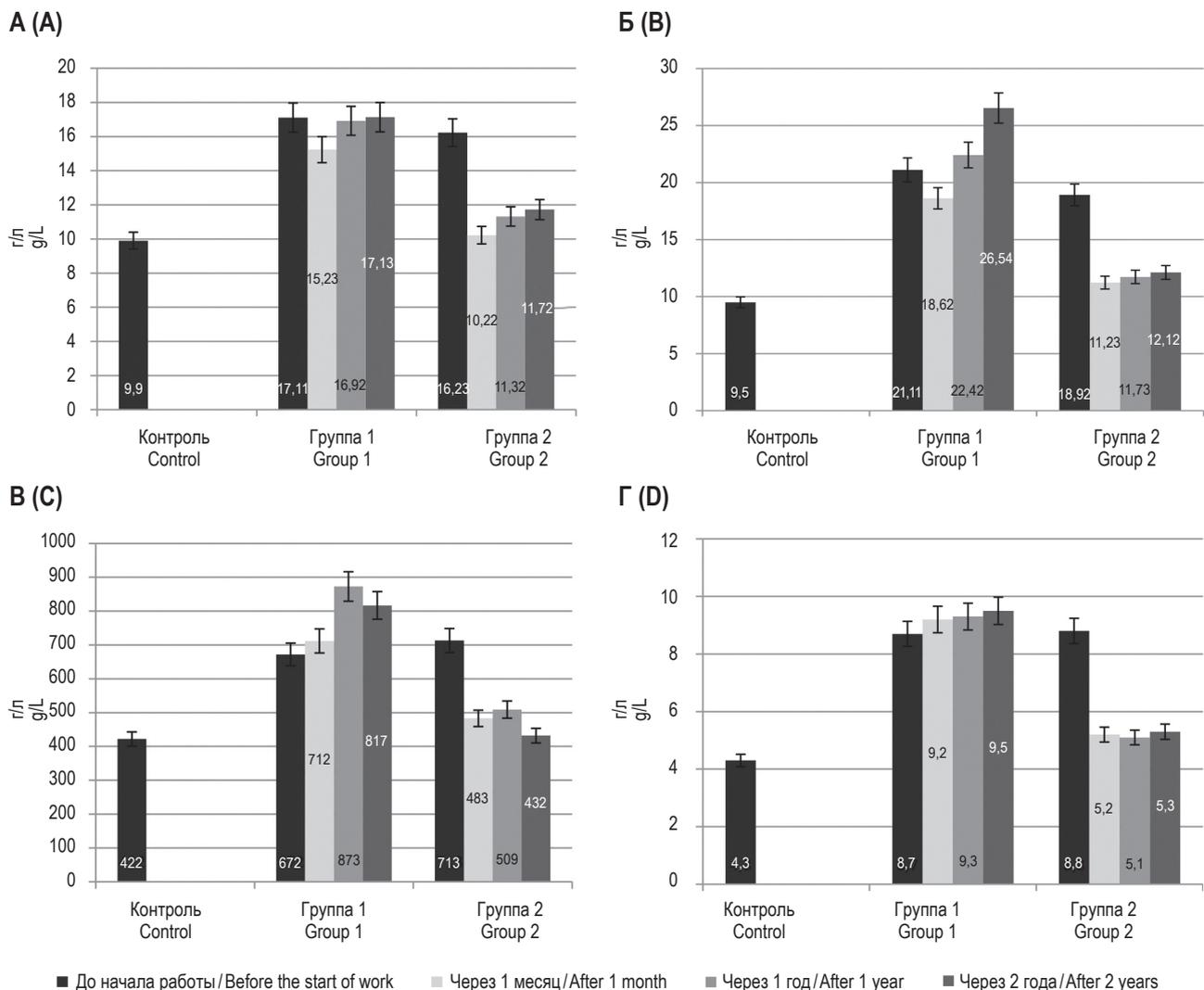


Рисунок 2. Концентрация провоспалительных цитокинов в слюне пациентов обследуемых групп: А – IL-1β; Б – IL-6; В – IL-8; Г – TNFα, пг/мл

Figure 2. The concentration of pro-inflammatory cytokines in the saliva of patients among the studied groups: А – IL-1β; В – IL-6; С – IL-8; D – TNFα, pg/mL

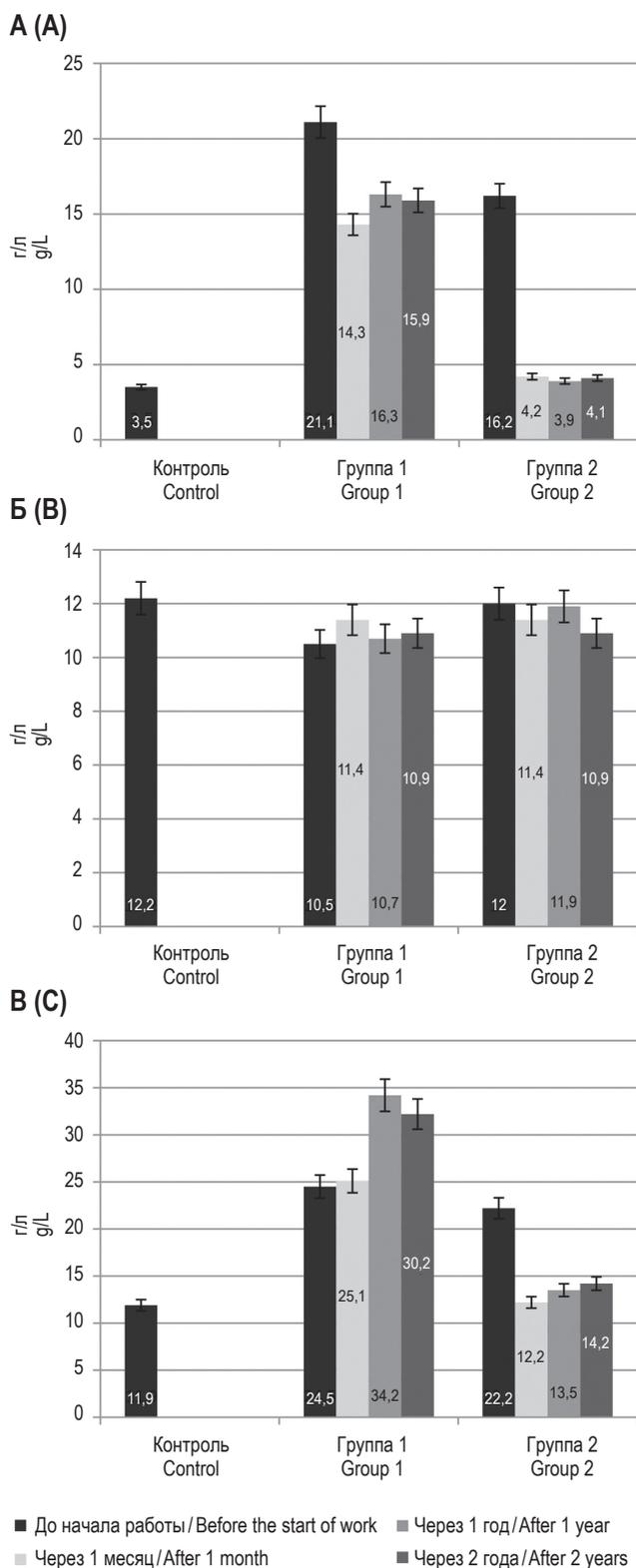


Рисунок 3. Концентрация противовоспалительных цитокинов в слюне пациентов обследуемых групп: А – RAIL; Б – IL-4; В – IL-10, пг/мл

Figure 3. The concentration of anti-inflammatory cytokines in the saliva of patients among the studied groups: A – RAIL; B – IL-4; C – IL-10, pg/mL

лостью рта, уже через месяц от момента их применения отмечена достоверная положительная динамика концентраций RAIL и IL-10 в слюнной жидкости ($p < 0,01$), которая сохранилась до завершения наблюдения за ними. Достоверных изменений концентрации противовоспалительного цитокина IL-4 в слюне, в сравнении с группой контроля, нами отмечено не было.

Обсуждение

Воспаление в полости рта в первую очередь вызывается образованием биопленок, которые трудно искоренить и которые способствуют устойчивости микроорганизмов к противомикробным препаратам. Микроорганизмы, составляющие оральный микробиом, как правило, организованы в биопленки, которые представляют собой структурно и функционально сложные полимикробные сообщества, встроенные во внеклеточный матрикс и прикрепленные не только к твердым тканям зубов, но также и к реставрационным материалам, зубным протезам, зубным имплантатам и к мягким тканям слизистой оболочки рта. Патогенные биопленки полости рта были признаны предрасполагающим фактором для нескольких оральных инфекций, включая гингивит, кариес зубов, пародонтит и периимплантит [21]. Внутри биопленок бактерии более защищены от воздействия иммунной системы хозяина, факторов окружающей среды, таких как напряжение сдвига, и противомикробных агентов. Из-за повышенной толерантности к антибиотикам и полимикробной природы оральных биопленок лечение заболеваний полости рта, связанных с биопленками, является довольно сложной задачей [20].

Богатым источником антимикробных соединений, а именно антимикробных пептидов остается природа. Растительные натуральные продукты, которые включают фенолы, хиноны, флавоноиды, алкалоиды и терпеноиды, считаются новыми источниками ингибиторов биопленок. Так, например, недавние исследования показали, что кумарин может ингибировать образование биопленки *P. gingivalis*, а куркумин снижает экспрессию генов, связанных с образованием биопленки и вирулентностью как в моно-, так и в двухвидовых биопленках *S. mutans* и *C. albicans* [17]. Наше исследование дополняет данные S. Khan с соавторами [15], которые продемонстрировали значительные антибактериальные эффекты хлорофиллина против *S. mutans* и его биопленок. Исследования *in silico* дополнительно подтвердили эти результаты, показав прочное сродство между хлорофиллином и адгезиновыми белками *S. mutans*, что предполагает возможный механизм его антибиопленочной активности.

Заключение

Таким образом, у молодых пациентов, которые находятся на активном этапе ортодонтического лечения на брекет-системах, отмечается неблагоприятная динамика показателей, характеризующих мукозальный иммунитет полости рта, а именно уровня секреторного иммуноглобулина А, а также концентраций про- и большего числа противовоспалительных цитокинов в слюнной жидкости. Полагаем, что в большей мере неблагоприятное влияние на мукозальный иммунитет играет не использование брекет-системой как таковой, а именно последствия ее применения, которые заключаются в усложнении ухода за зубами и тканями полости рта, что и вызывает активацию образования биопленки орального микробиома, в частности *Streptococcus mutans*, что, в свою очередь, приводит к усилению воспалительных процессов в ротовой полости. Исследование позволило наглядно показать, что

применение рекомендуемого комплекса средств по уходу за зубами и полостью рта, основанного на продуктах растительного происхождения (хлорофиллин меди), позволяет в месячный срок оптимизировать мукозальный иммунитет и нормализовать баланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, а также сохранить его на длительное время в сложных клинических случаях, когда продолжительность ортодонтического лечения достигает двух и более лет. Считаем возможным рекомендовать предложенный нами алгоритм ухода за зубами и полостью рта с используемым ассортиментом средств индивидуальной гигиены для широкого применения в клинической ортодонтии.

Благодарности

Авторы выражают благодарность врачам-ортодонтам Зуйковой М.А., Сачиян Ю.В., Федоровой А.В. за сбор материала и курацию пациентов, принимавших участие в исследовании.

Список литературы / References

1. Гаврилова О.А., Червинец Ю.В., Матлаева А.С. Изменение тканей и органов полости рта во время ортодонтического лечения зубочелюстных аномалий и деформаций // *Стоматология детского возраста и профилактика*, 2015. Т. XIV, № 1 (52). С. 29-34. [Gavrilova O.A., Chervinets Yu.V., Maleeva A.S. Changes in tissues and organs of the oral cavity during orthodontic treatment of dental anomalies and deformities. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika = Pediatric Dentistry and Prevention*, 2015, Vol. XIV, no. 1 (52), pp. 29-34. (In Russ.)]
2. Картон Е.А., Островская И.Г., Зарецкая Э.Г., Островская Ю.А. Оценка состояния местного иммунитета ротовой полости при ортодонтическом лечении с помощью брекет-системы из нержавеющей стали // *Ортодонтия*, 2020. № 1 (89). С. 45-49. [Carton E.A., Ostrovskaya I.G., Zaretskaya E.G., Ostrovskaya Yu.A. Assessment of the state of local immunity of the oral cavity during orthodontic treatment using a stainless steel bracket system. *Ortodontiya = Orthodontics*, 2020, no. 1 (89), pp. 45-49. (In Russ.)]
3. Керимханов К.А., Иорданишвили А.К. Протетический пародонтит: возможность профилактики // *Пародонтология*, 2023. Т. 28, № 1. С. 67-72. [Kerimkhanov K.A., Iordanishvili A.K. Prosthetic periodontitis: a possibility of prevention. *Parodontologiya = Periodontology*, 2023, Vol. 28, no. 1, pp. 67-72. (In Russ.)]
4. Малышев М.Е., Петров А.А., Иорданишвили А.К. Оценка противогерпетической активности зубной пасты с растительными компонентами и ополаскивателей при лечении хронического генерализованного пародонтита // *Пародонтология*, 2020. Т. 25, № 2. С. 141-147. [Malyshev M.E., Petrov A.A., Iordanishvili A.K. Evaluation of the antiherpetic activity of toothpaste with herbal ingredients and mouthwashes in the treatment of chronic generalized periodontitis. *Parodontologiya = Periodontology*, 2020, Vol. 25, no. 2, pp. 141-147. (In Russ.)]
5. Малышев М.Е., Керимханов К.А., Иорданишвили А.К. Влияние нового отечественного средства для фиксации съемных протезов на мукозальный иммунитет полости рта // *Российский стоматологический журнал*, 2022. Т. 26, № 2. С. 123-130. [Malyshev M.E., Kerimkhanov K.A., Iordanishvili A.K. The effect of a new domestic means for fixing removable dentures on the mucosal immunity of the oral cavity. *Rossiyskiy stomatologicheskii zhurnal = Russian Dental Journal*, 2022, Vol. 26, no. 2, pp. 123-130. (In Russ.)]
6. Малышев М.Е., Керимханов К.А., Иорданишвили А.К., Бумай А.О. Изменения мукозального иммунитета полости рта при утрате зубов у больных с заболеваниями пародонта // *Российский стоматологический журнал*, 2023. Т. 26, № 1. С. 7-16. [Malyshev M.E., Kerimkhanov K.A., Iordanishvili A.K., Dumai A.O. Changes in oral mucosal immunity during tooth loss in patients with periodontal disease. *Rossiyskiy stomatologicheskii zhurnal = Russian Dental Journal*, 2023, Vol. 26, no. 1, pp. 7-16. (In Russ.)]
7. Солдатов В.С., Солдатова Л.Н., Иорданишвили А.К. Функциональная резистентность эмали у пациентов в период ортодонтического лечения и пути ее улучшения // *Институт стоматологии*, 2022. № 4 (97). С. 50-52. [Soldatov V.S., Soldatova L.N., Iordanishvili A.K. Enamel functional resistance among patients during orthodontic treatment and ways to improve it. *Institut stomatologii = The Dental Institute*, 2022, no. 4 (97), pp. 50-52. (In Russ.)]
8. Улитовский С.Б., Алексеева Е.С., Леонтьев А.А. Комплексное применение современных противовоспалительных профилактических средств оральной гигиены при воспалительных заболеваниях пародонта // *Институт стоматологии*, 2020. № 3 (88). С. 45-47. [Ulitskiy S.B., Alekseeva E.S., Leontev A.A. Complex use of modern anti-inflammatory preventive oral hygiene products for inflammatory periodontal diseases. *Institut stomatologii = The Dental Institute*, 2020, no. 3 (88), pp. 45-47. (In Russ.)]
9. Швецов М.М., Малышев М.Е., Иорданишвили А.К. Возможности отечественных индивидуальных средств ухода за полостью рта в устранении стоматологических проявлений последствий новой коронавирусной инфекции COVID-19 // *Медицинский алфавит*, 2022. № 22. С. 21-26. [Shvetsov M.M., Malyshev M.E.,

Jordanishvili A.K. The possibilities of domestic individual oral care products in eliminating dental manifestations of the effects of the new coronavirus infection COVID-19. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet*, 2022, no. 22, pp. 21-26. (In Russ.)

10. Ширинский В.С., Ширинский И.В. Остеоиммунология: междисциплинарный подход к изучению взаимодействия клеток иммунной системы и костной ткани» // Медицинская иммунология, 2022. Т. 24, № 5. С. 911-930. [Shirinsky V.S., Shirinsky I.V. Osteoimmunology: an interdisciplinary approach to studying the relationships between immune and bone cells. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2022, Vol. 24, no. 5, pp. 911-930. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-OAI-1521.

11. Bedelov N.N., Kerimhanov K.A., Jordanishvili A.K., Malyshev M.E., Vasiliev M.A. Effect of peptide bioregulation on the state of secretory immunity in the saliva of elderly patients with chronic generalized periodontitis. *Adv. Gerontol.*, 2021, Vol. 11, no. 2. pp. 218-222.

12. Buchovec I., Lukseviciūtė V., Kokstaite R., Labeikyte D., Kaziukonyte L., Luksiene Z. Inactivation of Gram (-) bacteria *Salmonella enterica* by chlorophyllin-based photosensitization: Mechanism of action and new strategies to enhance the inactivation efficiency. *J. Photochem. Photobiol. B Biol.*, 2017, Vol. 172, pp. 1-10.

13. do Nascimento L.E.A.G., Pithon M.M., dos Santos R.L., Freitas A.O.A., Alviano D.S., Nojima L.I., Nojima M.C.G., de O Ruellas A.C. Colonization of streptococcus mutans on esthetic brackets: self-ligating vs conventional. *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop.*, 2013, Vol. 143, pp. S72-S77.

14. Gao B., Deng R., Chai Y., Chen H., Hu B., Wang X., Zhu S., Cao Y., Ni S., Wan M., Yang L., Luo Z., Cao X. Macrophage-lineage TRAP+ cells recruit periosteum-derived cells for periosteal osteogenesis and regeneration. *J. Clin. Invest.*, 2019, Vol. 129, pp. 2578-2594.

15. Khan S., Ul Haq I., Ali I., Rehman A., Almeahadi M., Alsuwat M.A., Zaman T., Qasim M. Antibacterial and Antibiofilm Potential of Chlorophyllin Against *Streptococcus mutans* In Vitro and In Silico. *Antibiotics (Basel)*, 2024, Vol. 13, no. 9, 899. doi: 10.3390/antibiotics13090899.

16. Lee H.J., Park H.S., Kim K.H., Kwon T.Y., Hong S.H. Effect of garlic on bacterial biofilm formation on orthodontic wire. *Angle Orthod.*, 2011, Vol. 81, no. 5, pp. 895-900.

17. Li X., Yin L., Ramage G., Li B., Tao Y., Zhi Q., Lin H., Zhou Y. Assessing the impact of curcumin on dual-species biofilms formed by *Streptococcus mutans* and *Candida albicans*. *Microbiologyopen*, 2019, Vol. 8, no. 12, e937. doi: 10.1002/mbo3.937.

18. Lucchese A., Bondemark L., Marcolina M., Manuelli M. Changes in oral microbiota due to orthodontic appliances: a systematic review. *J. Oral Microbiol.*, 2018, Vol. 10, no. 1, 1476645. doi: 10.1080/20002297.2018.1476645.

19. Mortaz E., Alipoor S.D., Adcock I.M., Mumby S., Koenderman L. Update on neutrophil function in severe inflammation. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 2171. doi: 10.3389/fimmu.2018.

20. Olsen I. Biofilm-specific antibiotic tolerance and resistance. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2015, Vol. 34, pp. 877-886. doi: 10.1007/s10096-015-2323-z.

21. Roberts A.P., Mullany P. Oral biofilms: A reservoir of transferable, bacterial, antimicrobial resistance. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.*, 2010, Vol. 8, pp. 1441-1450.

22. Shamim A., Ali A., Iqbal Z., Mirza M.A., Aqil M., Kawish S.M., Siddiqui A., Kumar V., Naseef P.P., Alshadidi A.A.F., Kuruniyan M.S. Natural medicine a promising candidate in combating microbial biofilm. *Antibiotics*, 2023, Vol. 12, 299. doi: 10.3390/antibiotics12020299.

Авторы:

Солдатов В.С. — врач-стоматолог ООО «Альфа-Дент», Санкт-Петербург, Россия

Мальшев М.Е. — д.б.н., профессор кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; заведующий городской лабораторией иммуногенетики и серодиагностики ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

Солдатова Л.Н. — д.м.н., главный врач ООО «Альфа-Дент»; доцент, профессор кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Иорданишвили А.К. — д.м.н., профессор, профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Soldatov V.S., Dentist, Alfa-Dent Clinics, St. Petersburg, Russian Federation

Malyshev M.E., PhD, MD (Biology), Professor, Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Faculty of Medicine, St. Petersburg State University; Head, Laboratory of Immunology, I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Care, St. Petersburg, Russian Federation

Soldatova L.N., PhD, MD (Medicine), Head Doctor, Alfa-Dent Clinics; Associate Professor, Professor, Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Jordanishvili A.K., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry, S. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 31.01.2025

Отправлена на доработку 01.03.2025

Принята к печати 23.03.2025

Received 31.01.2025

Revision received 01.03.2025

Accepted 23.03.2025

PROTIA™ ALLERGY-Q АТОРУ® В ДИАГНОСТИКЕ АЛЛЕРГИИ ПРИ ПСОРИАЗЕ

Барило А.А., Смирнова С.В., Перетятко О.В.

Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера – обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр “Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук”», г. Красноярск, Россия

Резюме. В последнее время одним из важных направлений научных исследований является связь между аутоиммунными заболеваниями и атопией. Есть сведения о взаимосвязи между атопией и псориазом (ПС). Таким образом, изучение концентрации sIgE к 44 причинно-значимым аллергенам с помощью тест-системы PROTIA™ Allergy-Q (атопическая панель) методом иммуноблотинга в настоящем исследовании представляет особую актуальность. Цель исследования – провести сравнительный анализ наличия аллерген-специфических IgE к пищевым, грибковым, пыльцевым, бытовым и эпидермальным аллергенам в сыворотке крови больных ПС методом иммуноблотинга с помощью тест-системы Allergy-Q®. В исследование включены больные ПС (1-я группа, n = 51). В качестве группы сравнения – больные атопическим дерматитом (АД, 2-я группа, n = 20). Средний возраст больных 1-й группы составил 40,0±1,8 года, 2-й группы – 25,0±2,0 года. Контрольную группу составили практически здоровые люди, сопоставимые по полу и возрасту с больными (3-я группа, n = 19). Всем больным проводилось специфическое аллергологическое обследование, включающее сбор аллергологического анамнеза, определение уровня общего иммуноглобулина Е (IgE) в сыворотке крови и спектра сенсибилизации на основании анализа концентрации аллерген-специфических IgE (sIgE) к 44 наиболее распространенным аллергенам в сыворотке крови методом иммуноблотинга с помощью тест-системы Allergy-Q® (атопическая панель) (Корея). Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью прикладных программ Statistica 8.0. Сенсибилизация атопического генеза отмечена у 35,3% (n = 18) больных ПС и у 90% (n = 18) больных АД. В группе больных АД наиболее значимым пищевым аллергеном являлся персик в сравнении с группой больных ПС и контролем. Сенсибилизация к картофелю, рису, арахису, персику была статистически значимо выше в группе больных ПС в сравнении с контролем. В группе больных АД сенсибилизация к пыльце амброзии, полыни, смеси ольха-береза была статистически значимо выше в сравнении с контрольной группой. При ПС установлена наибольшая частота встречаемости сенсибилизации к пыльце амброзии в сравнении с группой больных АД и контрольной группой. В группе больных ПС отмечено статистически значимое повышение частоты встречаемости сенсибилизации к *Staphylococcal enterotoxin B*, *Candida albicans* в сравнении с группой больных АД и контролем. Отмечено повышение частоты встречае-

Адрес для переписки:

Барило Анна Александровна
Научно-исследовательский институт медицинских
проблем Севера
660022, Россия, г. Красноярск,
ул. Партизана Железняка, 3г.
Тел.: 8 (913) 558-40-20.
E-mail: anntomsk@yandex.ru

Address for correspondence:

Anna A. Barilo
Research Institute of Medical Problems of the North
3g Partizan Zheleznyak St
Krasnoyarsk
660022 Russian Federation
Phone: +7 (913) 558-40-20.
E-mail: anntomsk@yandex.ru

Образец цитирования:

А.А. Барило, С.В. Смирнова, О.В. Перетятко
«PROTIA™ Allergy-Q Атору® в диагностике аллергии при
псориазе» // Медицинская иммунология, 2025. Т. 27,
№ 3. С. 561-570. doi: 10.15789/1563-0625-PAQ-3130

© Барило А.А. и соавт., 2025

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

A.A. Barilo, S.V. Smirnova, O.V. Peretyatko “PROTIA™
Allergy-Q Atopy® test system for the allergy diagnostics in
psoriasis”, *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya
Immunologiya*, 2025, Vol. 27, no. 3, pp. 561-570.
doi: 10.15789/1563-0625-PAQ-3130

© Barilo A.A. et al., 2025

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

DOI: 10.15789/1563-0625-PAQ-3130

мости сенсibilизации к эпителию кошки и собаки в группах больных ПС и АД в сравнении с контрольной группой. Таким образом, проведенное нами исследование обосновывает необходимость специфического аллергологического обследования больных ПС с целью установления причинно-значимых аллергенов, особенно в случае тяжелого течения заболевания.

Ключевые слова: псориаз, atopический дерматит, аллергены, сенсibilизация, общий иммуноглобулин E

PROTIA™ ALLERGY-Q ATOPY® TEST SYSTEM FOR THE ALLERGY DIAGNOSTICS IN PSORIASIS

Barilo A.A., Smirnova S.V., Peretyatko O.V.

Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

Abstract. Recently, the relationship between autoimmune diseases and atopy is one of the important areas of scientific studies. There is evidence of a relationship between atopy and psoriasis (PS). Thus, the study of sIgE concentration to 44 causally significant allergens was performed using PROTIA™ Allergy-Q test system (atopic panel) by the immunoblotting method being of particular diagnostic relevance. Objective of our study was to conduct a comparative analysis of the presence of allergen-specific IgEs to the common food, fungal, pollen, household and epidermal allergens in the blood serum samples from patients with PS using the immunoblotting method (Allergy-Q® system). The study included patients with PS (group 1, n = 51). The comparison group was patients with atopic dermatitis (AD, group 2, n = 20). The average age of patients in group 1 was 40.0 ± 1.8 years, in group 2 – 25.0 ± 2.0 years. The control group consisted of practically healthy individuals matched by gender and age with patients (group 3, n = 19). All patients underwent a specific allergological examination, including medical history of allergy, determination of total immunoglobulin E (IgE) level in the blood serum and the sensitization spectrum based on measurable concentration of allergen-specific IgE (sIgE) to 44 most common allergens in blood serum by immunoblotting technique using the Allergy-Q® test system (atopic panel, Korea). Statistical processing of the obtained results was carried out using the application program “Statistica 8.0”. Sensitization of atopic origin was noted in 35.3% (n = 18) of patients with PS and in 90% (n = 18) of cases with atopic dermatitis. In the group of patients with AD, the most significant food allergen was peach compared to the group of patients with PS and the control. Sensitization to potato, rice, peanut, peach was significantly higher among patients with PS compared to the control. In the group of patients with AD, sensitization to ragweed, wormwood, alder-birch mixture pollen was statistically significantly higher if compared to the control group. In PS, the highest frequency of sensitization to ragweed pollen was found in comparison with the group of patients with AD and control group. In the group of patients with PS, a statistically significant increase in the frequency of sensitization to staphylococcal enterotoxin B, *Candida albicans* was noted when compared with the group of patients with AD and the control persons. An increased frequency of sensitization to cat and dog epithelium was noted in the groups of patients with PS and AD in comparison with the control group. Thus, our study substantiates the need for specific allergological examination of patients with PS in order to establish causative allergens, especially in the cases of a severe course of the disease.

Keywords: psoriasis, atopic dermatitis, allergens, sensitization, total immunoglobulin E

Введение

Псориаз (ПС) представляет собой хроническое, воспалительное заболевание кожи, сопровождающееся нарушением барьерных свойств эпидермиса [2]. В патогенезе ПС отдельного внимания заслуживает вопрос повышенной про-

ницаемости эпидермального барьера кожи, слизистой респираторного и желудочно-кишечного тракта, приводящих к усиленному проникновению аллергенов с последующим их взаимодействием с рецепторами клеток иммунной системы [23]. Под atopией понимается генетическая

склонность к развитию аллергических заболеваний (например, атопического дерматита (АД), крапивницы, аллергического ринита, бронхиальной астмы), сопровождающихся гиперпродукцией иммуноглобулина Е (IgE), как результат сенсибилизации к аллергенам различного происхождения [10]. В последнее время одним из важных направлений научных исследований является связь между аутоиммунными заболеваниями и атопией. Есть сведения об общих иммунопатологических механизмах запуска атопии и ПС [6, 10, 22]. Однако эти данные литературы противоречивы, что обуславливает актуальность проводимого исследования.

Для выявления причинно-значимых аллергенов в развитии атопии необходимо доказательство наличия аллерген-специфического иммуноглобулина Е (sIgE) [12]. В качестве надежного метода для выявления присутствия sIgE традиционно используется кожный прик-тест (КПТ) [9]. Однако КПТ имеет определенные ограничения: не проводится при распространенном поражении кожи, а также в период обострения заболевания, является качественным, а не количественным методом диагностики аллергии. Эти недостатки могут привести не только к ложноположительным, но и к ложноотрицательным результатам кожного тестирования. Классическими методами специфической аллергологической диагностики являются провокационные тесты, которые сопряжены с риском развития ряда серьезных аллергических реакций, в том числе анафилаксии. Кроме того, плацебо-контроль затруднен во время тестов с пищевой нагрузкой при диагностике пищевой аллергии. Серологический метод определения sIgE имеет преимущества перед методами исследования *in vivo* и считается эффективной альтернативой КПТ, провокационным тестам, а также радиоаллергосорбентному тесту [16].

ImmunoCAP® (Thermo Fisher Scientific, Уппсала, Швеция) – метод золотого стандарта количественного измерения sIgE, широко используется для определения sIgE к причинно-значимым аллергенам [4]. Однако ImmunoCAP® представляет собой однокомпонентный анализ, и одновременное определение нескольких аллергенов затруднительно. Для решения этой проблемы разработан метод PROTIA™ Allergy-Q Atopy® (Proteometech, Сеул, Корея), который представляет собой мультиплексный анализ sIgE для одновременного измерения 107 различных аллергенов. PROTIA™ Allergy-Q Atopy® основан на иммуноферментном анализе, в котором нитроцеллюлозная мембрана используется в качестве твердой фазы для иммобилизации аллергена. Проведенные нами исследования ранее показыва-

ли, что в ряде случаев ПС и атопия (в частности пищевая аллергия) имеют причинно-следственную связь, которая доказана не только установлением сенсибилизации, но и положительным эффектом элиминации на фоне элиминационной терапии [1].

Таким образом, изучение концентрации sIgE к 44 причинно-значимым аллергенам с помощью тест-системы PROTIA™ Allergy-Q (атопическая панель) методом иммуноблотинга в настоящем исследовании представляет особую актуальность.

Цель исследования – провести сравнительный анализ наличия аллерген-специфических IgE к пищевым, грибковым, пыльцевым, бытовым и эпидермальным аллергенам в сыворотке крови больных ПС методом иммуноблотинга с помощью тест-системы Allergy-Q®.

Материалы и методы

В исследование включены больные ПС (1-я группа, n = 51). В качестве группы сравнения – больные АД (2-я группа, n = 20).

Средний возраст больных 1-й группы составил $40,0 \pm 1,8$ года, 2-й группы – $25,0 \pm 2,0$ года. В обеих группах больных чаще встречались женщины: 52,9% (n = 27) в 1-й группе, 55% (n = 11) – во 2-й группе. Контрольную группу составили практически здоровые люди, сопоставимые по полу и возрасту с больными (3-я группа, n = 19).

Для оценки распространенности и тяжести ПС применяли индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index). Среднее значение индекса PASI в группе больных ПС составило 10,0 (6,0-14,4). Диагноз «АД» устанавливался на основании диагностических критериев J.M. Hanifin и G. Rajka [8]. В группе больных АД в 60% случаев (n = 12) отмечен ограниченный характер поражения кожи, в 40% (n = 8) – распространенный. В 90% (n = 18) случаев отмечено среднетяжелое течение, у 10% (n = 2) больных – тяжелое течение АД.

Всем больным проводилось специфическое аллергологическое обследование, включающее сбор аллергологического анамнеза, определение в сыворотке крови уровня общего иммуноглобулина Е (IgE) и спектра сенсибилизации на основании анализа концентрации аллерген-специфических IgE (sIgE) к 44 наиболее распространенным аллергенам методом иммуноблотинга с помощью тест-системы Allergy-Q® (атопическая панель) (Корея). Согласно инструкции производителя система Allergy-Q® позволяет выявить концентрацию аллерген-специфических IgE в сыворотке крови при уровне антител от 0,15 МЕ/мл.

Аллергокомплекс PROTIA™ Allergy-Q (атопическая панель) включал реагенты для опре-

деления sIgE к следующим аллергенам: яичный белок, яичный желток, молоко, альфа-лактоальбумин, бета-лактоглобулин, казеин, арахис, зеленый горошек, соевые бобы, орех грецкий, свинина, говядина, куриное мясо, треска, скумбрия, крабы, креветки, морской моллюск, куколка шелкопряда, пшеница, пекарские дрожжи, рис, картофель, персик, яблоко, смесь пыльцы деревьев (береза, ольха), дуб, смесь пыльцы злаковых трав, амброзия, полынь, хмель, домашняя пыль, *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, таракан, эпителий кошки, перхоть собаки, *Candida albicans*, *Tricophyton rubrum*, *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium notatum*, *Alternaria alternata*, *Staphylococcal enterotoxin B*.

Для статистического анализа применяли пакет прикладных программ Statistica 8.0. Статистическую обработку результатов проводили с расчетом обобщающих коэффициентов: средняя величина (M) и ошибка средней (m). Результаты представлены как медиана (Me) и интерквартильный размах в виде 25 и 75% процентилей: $Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})$ либо $M \pm m$. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследования одобрены на заседании этического комитета НИИ медицинских проблем Севера обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН (НИИ МПС). Протокол обследования больных соответствовал этическим стандартам и был разрешен комитетом по биомедицинской этике НИИ МПС (Протокол № 12 от 10.12.2013). Право на проведение обследования юридически закреплялось информированным согласием пациента.

Результаты

Положительный аллергологический анамнез при ПС отмечен в 41,2% ($n = 21$) случаев: наличие сопутствующих аллергических заболеваний (АД в детском периоде, круглогодичный аллергический ринит, лекарственная, инсектная аллергия, контактный дерматит на металл), из них сезонные проявления аллергии – в 7,8% ($n = 4$). Отягощенная аллергологическая наследственность (наличие аллергических заболеваний у близких родственников) определена в 27,5% ($n = 14$) случаев больных ПС. Отягощенная наследственность по ПС (наличие ПС у близких родственников) отмечена в 39,2% ($n = 20$) случаев.

Дебют клинических проявлений ПС в 1-й группе больных отмечен в $24,0 \pm 2,1$ года, средний стаж заболевания составил $11,0 \pm 1,6$ года. Жалобы на кожный зуд предъявляли 76,5% ($n = 39$) больных ПС. Сезонные обострения ПС в осенне-зимний период определены в 33,3% ($n = 17$), обострение в весенне-летний период – в 9,8% ($n = 5$)

случаев, преимущественно при наличии сопутствующего поллиноза (сезонного риноконъюнктивита). Отсутствие сезонного обострения ПС отмечено у 56,7% ($n = 29$) больных.

Положительный аллергологический анамнез отмечен в 95% ($n = 19$) случаев АД: наличие лекарственной, инсектной аллергии и контактного дерматита на металл. Отягощенная аллергологическая наследственность (наличие аллергических заболеваний у близких родственников) определена в 55% ($n = 11$) случаев больных АД, из них поллиноз (сезонный риноконъюнктивит) и АД – в 60% ($n = 12$). Жалобы на кожный зуд предъявляли 95% ($n = 19$) больных АД.

Концентрация общего иммуноглобулина Е в сыворотке крови больных ПС составила 57,9 МЕ/мл (31,6-135,1), больных АД – 210,4 МЕ/мл (56,2-1000,0), в контрольной группе – 45,1 МЕ/мл (23,4-144,0), $p_{1,2} = 0,005$, $p_{2,3} = 0,001$, $p_{1,3} = 0,4$, соответственно.

В результате проведенного исследования установлено, что сенсibilизация атопического генеза отмечена у 35,3% ($n = 18$) больных ПС и у 90% ($n = 18$) больных АД.

В группе больных ПС наиболее значимыми пищевыми аллергенами являлись: яичный белок, рис, персик. Сенсibilизация к картофелю, рису, арахису, персику была статистически значимо выше в группе больных ПС в сравнении с контролем. В группе больных АД наиболее значимым пищевым аллергеном являлся персик, сенсibilизация к которому была статистически значимо выше в сравнении с группой больных ПС и контролем.

При изучении особенностей спектра сенсibilизации к пищевым аллергенам установлено статистически значимое повышение частоты встречаемости положительных реакций к яичному белку в группе больных ПС в сравнении с группой больных АД (табл. 1).

При анализе концентрации аллерген-специфических IgE (sIgE) пыльцевых аллергенов при ПС установлена наибольшая частота встречаемости сенсibilизации к пыльце амброзии в сравнении с группой больных АД и контрольной группой (табл. 2). В группе больных АД наиболее распространенным пыльцевым аллергеном являлась пыльца полыни. В группе больных АД сенсibilизация к пыльце амброзии, полыни, смеси ольха-береза была статистически значимо выше в сравнении с контрольной группой.

При анализе структуры сенсibilизации к грибковым аллергенам установлено, что сенсibilизация к *Candida albicans* определена статистически значимо чаще в группе больных ПС в сравнении с группой больных АД и контролем.

ТАБЛИЦА 1. ОСОБЕННОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКИХ IgE К ПИЩЕВЫМ АЛЛЕРГЕНАМ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ И АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ, % (n)

TABLE 1. FEATURES OF DETECTION OF ALLERGEN-SPECIFIC IgE TO FOOD ALLERGENS IN THE BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH PSORIASIS AND ATOPIC DERMATITIS, % (n)

Наименование аллергенов Allergens	1-я группа ПС 1 st group PS (n = 18)	2-я группа АД 2 nd group AD (n = 18)	p
Пищевые аллергены Food allergens			
Коровье молоко Cow's milk	0% (n = 0)	11,1% (n = 2)	p _{1,2} = 0,1 p _{2,3} = 0,1
Мясо говядины Beef meat	11,1% (n = 2)	5,6% (n = 1)	p _{1,2} = 0,5 p _{1,3} = 0,1 p _{2,3} = 0,3
Лактоглобулин Lactoglobulin	0% (n = 0)	0% (n = 0)	
Бета-лактоглобулин Beta-lactoglobulin	16,7% (n = 3)	0% (n = 0)	p _{1,3} = 0,06 p _{1,2} = 0,07
Казеин Casein	0% (n = 0)	0% (n = 0)	
Яичный белок (белок) Chicken egg (protein)	22,2% (n = 4)	0% (n = 0)	p _{1,3} = 0,02 p _{1,2} = 0,03
Яичный желток Chicken egg	0% (n = 0)	0% (n = 0)	
Мясо курицы Chicken's meat	0% (n = 0)	0% (n = 0)	
Мясо свинины Pork meat	0% (n = 0)	0% (n = 0)	
Пшеница Wheat	16,7% (n = 3)	5,6% (n = 1)	p _{1,2} = 0,3 p _{1,3} = 0,06 p _{2,3} = 0,3
Рис Rise	27,8% (n = 5)	5,6% (n = 1)	p _{1,2} = 0,07 p _{1,3} = 0,01 p _{2,3} = 0,3
Пекарские дрожжи Baker's yeast	0% (n = 0)	0% (n = 0)	
Картофель Potato	16,7% (n = 3)	11,1% (n = 2)	p _{1,2} = 0,2 p _{1,3} = 0,01 p _{2,3} = 0,1
Персик Peach	27,8% (n = 5)	44,4% (n = 8)	p _{1,2} = 0,3 p _{1,3} = 0,01 p _{2,3} = 0,001
Яблоко Apple	0% (n = 0)	16,7% (n = 3)	p _{1,2} = 0,6 p _{1,3} = 0,3
Соевые бобы Soya beans	0% (n = 0)	0% (n = 01)	
Зеленый горошек Green peas	0% (n = 0)	0% (n = 0)	
Орех грецкий Walnut	0% (n = 0)	0% (n = 0)	

Таблица 1 (окончание)
Table 1 (continued)

Наименование аллергенов Allergens	1-я группа ПС 1 st group PS (n = 18)	2-я группа АД 2 nd group AD (n = 18)	p
Арахис Peanut	16,7% (n = 3)	11,1% (n = 2)	p _{1,2} = 0,2 p _{1,3} = 0,01 p _{2,3} = 0,1
Мидии/устрицы Mussels/oysters	5,6% (n = 1)	0% (n = 0)	p _{1,3} = 0,3 p _{1,2} = 0,3
Крабы Crabs	0% (n = 0)	5,6% (n = 1)	p _{1,2} = 0,3 p _{2,3} = 0,3
Креветки Shrimps	0% (n = 0)	5,6% (n = 1)	p _{1,2} = 0,3 p _{2,3} = 0,3
Скумбрия Mackerel	11,1% (n = 2)	5,6% (n = 1)	p _{1,2} = 0,5 p _{1,3} = 0,1 p _{2,3} = 0,3
Треска Cod fish	16,7% (n = 3)	0% (n = 0)	p _{1,3} = 0,06 p ₁₂ = 0,07

Примечание. % (n) – относительное и абсолютное количество сенсibilизированных больных.

Note. % (n), relative and absolute number of sensitized patients.

ТАБЛИЦА 2. ОСОБЕННОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКИХ IgE К ПЫЛЬЦЕВЫМ, ГРИБКОВЫМ, БЫТОВЫМ, ЭПИДЕРМАЛЬНЫМ АЛЛЕРГЕНАМ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ И АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ, % (n)

TABLE 2. FEATURES OF DETECTION OF ALLERGEN-SPECIFIC IgE TO POLLEN, FUNGAL, HOUSEHOLD, EPIDERMAL ALLERGENS IN THE BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH PSORIASIS AND ATOPIC DERMATITIS, % (n)

Наименование аллергенов Allergens	1-я группа ПС 1 st group PS (n = 18)	2-я группа АД 2 nd group AD (n = 18)	p
Пыльцевые аллергены Pollen allergens			
Смесь злаковых трав Wheat	11,1% (n = 2)	11,1% (n = 2)	p _{1,2} = 1,0 p _{1,3} = 0,1 p _{2,3} = 0,1
Хмель Hop grass	0% (n = 0)	16,6% (n = 3)	p _{1,2} = 0,07 p _{2,3} = 0,06
Смесь береза-ольха Alder	16,7% (n = 3)	22,2% (n = 4)	p _{1,2} = 0,7 p _{1,3} = 0,06 p _{2,3} = 0,03
Дуб Oak-tree	0% (n = 0)	16,7% (n = 3)	p _{1,2} = 0,6 p _{1,3} = 0,3
Амброзия Ambrosia grass	33,3% (n = 6)	22,2% (n = 4)	p _{1,2} = 0,5 p _{1,3} = 0,006 p _{2,3} = 0,03
Полынь Grass wormwood	16,7% (n = 3)	33,3% (n = 6)	p _{1,2} = 0,2 p _{1,3} = 0,06 p _{2,3} = 0,006
Грибковые аллергены Fungal allergens			
Alternaria alternate	11,1% (n = 2)	11,1% (n = 2)	p _{1,2} = 1,0 p _{1,3} = 0,1 p _{2,3} = 0,1

Таблица 2 (окончание)
Table 2 (continued)

Наименование аллергенов Allergens	1-я группа ПС 1 st group PS (n = 18)	2-я группа АД 2 nd group AD (n = 18)	p
Aspergillus fumigatus	5,6% (n = 1)	16,7% (n = 3)	p _{1,2} = 0,3 p _{1,3} = 0,3 p _{2,3} = 0,06
Penicillium notatum	0% (n = 0)	0% (n = 0)	
Triticophyton rubrum	5,6% (n = 1)	0% (n = 0)	p _{1,3} = 0,3 p _{1,2} = 0,3
Candida albicans	22,2% (n = 4)	0% (n = 0)	p _{1,2} = 0,03 p _{1,3} = 0,03
Бытовые и эпидермальные аллергены Household and epidermal allergens			
Dermatophagoides pteronyssinus	16,7% (n = 3)	16,7% (n = 3)	p _{1,2} = 1,0 p _{1,3} = 0,06 p _{2,3} = 0,06
Dermatophagoides farinae	5,6% (n = 1)	11,1% (n = 2)	p _{1,2} = 0,5 p _{1,3} = 0,2 p _{2,3} = 0,1
Домашняя пыль House dust	11,1% (n = 2)	16,7% (n = 3)	p _{1,2} = 0,6 p _{1,3} = 0,2 p _{2,3} = 0,06
Эпителий кошки Cat epithelium	33,3% (n = 6)	50,0% (n = 9)	p _{1,2} = 0,3 p _{1,3} = 0,006 p _{2,3} = 0,0004
Перхоть собаки Dog dandruff	22,2% (n = 4)	44,4% (n = 8)	p _{1,2} = 0,1 p _{1,3} = 0,03 p _{2,3} = 0,001
Таракан Cockroach	0% (n = 0)	11,1% (n = 2)	p _{1,2} = 0,1 p _{2,3} = 0,1
Куколка шелкопряда Silkworm chrysalis	0% (n = 0)	5,6% (n = 1)	p _{1,2} = 0,3 p _{2,3} = 0,3
Staphylococcal enterotoxin B	33,3% (n = 6)	0% (n = 0)	p _{1,2} = 0,007 p _{1,3} = 0,006

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

Отмечено повышение частоты встречаемости сенсибилизации к эпителию кошки и собаки в группах больных ПС и АД в сравнении с контрольной группой.

В группе больных ПС отмечено статистически значимое повышение частоты встречаемости сенсибилизации к *Staphylococcal enterotoxin B* в сравнении с группой больных АД и контролем.

Обсуждение

Характерным иммунологическим признаком ПС является активация иммунного ответа Th1/Th17-типа. Однако накапливающиеся данные показывают, что некоторые больные ПС имеют

Th2-иммунный ответ, сопровождающийся высоким уровнем IgE в сыворотке крови и склонны к зудящим проявлениям заболевания, подобным АД [3, 13, 21, 22]. Согласно данным литературы, уровни IgE в сыворотке крови выше у больных с тяжелым течением ПС или длительным стажем заболевания [18]. Полученные нами результаты также свидетельствуют о повышении концентрации общего IgE в сыворотке крови некоторых больных ПС. В проведенном нами исследовании установлено наличие сенсибилизации к ряду аллергенов больных ПС можно объяснить атопическими (IgE опосредованными) механизмами. Методом иммуноблотинга с помощью тест-системы Allergy-Q[®] нами опреде-

лено наличие аллерген-специфических IgE к пищевым, грибковым, пыльцевым, бытовым, эпидермальным аллергенам в сыворотке крови как в группе больных АД, так и в группе больных ПС. В группе больных АД преобладала сенсibilизация к пыльцевым и эпидермальным аллергенам. Спектр сенсibilизации в группе больных ПС включал пищевые, пыльцевые, эпидермальные и грибковые аллергены. Высокая частота положительных тестов в группе больных АД была ожидаема, поскольку данное заболевание является классическим примером атопических (IgE-опосредованных) аллергических механизмов.

Данные литературы относительно спектра сенсibilизации больных ПС противоречивы. В одних исследованиях не выявлено статистически значимых различий в сравнении с группой контроля [10]. В других – у больных ПС отмечено наличие низкого, среднего и умеренно высокого титра антител к аллергенам пыльцы березы, тимфеевке, ржи, картофеля и моркови [24]. Существует так называемая «большая восьмерка пищевых аллергенов», которая включает молоко, яйцам, фундук, арахис, сою, пшеницу, рыбу и моллюски. На долю этих аллергенов приходится до 90% всех аллергических реакций, вызванных пищевыми продуктами [19].

В настоящем исследовании выявлена сенсibilизация к куриному яйцу больных ПС в 22,2% случаев. Как правило, аллергия на куриные яйца у взрослых является результатом наличия сенсibilизации в раннем детском возрасте. Несмотря на то, что аллергия на яйца преобладает среди детей, в некоторых исследованиях описывается персистирующая или впервые возникающая сенсibilизация к куриным яйцам у взрослых [5]. Большинство зарегистрированных случаев аллергии на куриные яйца у взрослых вызваны сенсibilизацией из-за перекрестной реактивности при контакте с аэроаллергенами птицы через дыхательные пути. Этот синдром включает перекрестную сенсibilизацию как к желтку куриного яйца, так и к различным аллергенам птиц, включая перья и помет [7]. Наличие сенсibilизации к куриному яйцу больных ПС заставляет задуматься об участии атопических механизмов в процессе псориазического повреждения кожи.

Интересным является факт наличия сенсibilизации к рису больных ПС в 27,8% случаев. В отличие от других этиологических факторов пищевой аллергии, аллергия на рис встречается относительно редко [15].

Сенсibilизация к картофелю была статистически значимо выше в группе больных ПС в сравнении с контролем, что согласуется с данными литературы [24]. Сенсibilизация к картофе-

лю при ПС может быть связана с высокой частой встречаемости сенсibilизации к пыльце амброзии.

Сенсibilизация к арахису и персику в группе больных ПС, вероятно, связана с наличием перекрестно-реагирующих детерминант с пыльцевыми аллергенами – смеси пыльцы ольхи-березы. Так сенсibilизация к пыльце амброзии, полыни, смеси ольха-береза при АД связана с наличием у большинства больных классических проявлений поллиноза в анамнезе (сезонный риноконъюнктивит).

По данным литературы, при изучении спектра сенсibilизации к ингаляционным аллергенам установлено, что при АД преобладала сенсibilизация к клещам домашней пыли, а при ПС – к *Aspergillus fumigatus*. На основании чего был сделан вывод, что ингаляционно-зависимая IgE-опосредованная сенсibilизация преобладала у больных АД, но также встречалась у больных ПС, часто без клинических проявлений со стороны респираторного тракта в последней группе [14].

В последнее время все больше признается связь между микробиомом и воспалительными заболеваниями кожи. Обнаружено, что некоторые микроорганизмы (включая бактерии, вирусы и грибы) действуют как суперантигены, которые активируют специфические Т-клетки и инициируют, усугубляют и поддерживают хроническое воспаление при кожных заболеваниях [11]. Наиболее подробно эта взаимосвязь у больных ПС изучена при колонизации кожи *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans* [17].

В настоящем исследовании определена сенсibilизация к *Staphylococcal enterotoxin B* и *Candida albicans* при ПС. Золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*), колонизирующий кожу, секретирует стафилококковые энтеротоксины А, В, С, D, Е (*Staphylococcal enterotoxins SEA, SEB, SEC, SED, SEE*) и TSST (Toxic shock syndrome toxin). *Staphylococcal enterotoxin B*, проникая через кожный барьер, может действовать как суперантиген, играющий важную роль в поддержании и усилении воспалительного процесса в коже [11].

По данным литературы, *Staphylococcus aureus* присутствует более чем у 50% больных ПС, причем продукция *Staphylococcal enterotoxin B* статистически значимо коррелирует с тяжестью заболевания [20]. Наличие сенсibilизации к *Staphylococcal enterotoxin B* может являться отражением колонизации *Staphylococcus aureus* очагов поражения кожи при ПС [20]. Наличие сенсibilизации к *Candida albicans* при ПС, вероятно, также связана с его антигенными свойствами и повышением численности данного микроорганизма в очагах поражения кожи [17, 12].

Заключение

Таким образом, проведенное нами исследование должно привлечь внимание к проблеме повреждения кожи при ПС с позиции atopического механизма иммунопатологического запуска ал-

лергии. Это обосновывает необходимость специфического аллергологического обследования больных ПС с целью установления причинно-значимых аллергенов, особенно в случае тяжело-го течения не поддающегося классической терапии заболевания.

Список литературы / References

1. Барило А.А., Смирнова С.В. Сравнительный анализ спектра сенсибилизации к пищевым, пыльцевым и грибковым аллергенам пациентов псориазом и atopическим дерматитом // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 5. С. 28-34. [Barilo A.A., Smirnova S.V. The comparative analysis of the spectrum of sensitization to food, pollen and fungal allergens in patients with atopic dermatitis and psoriasis. *Voprosy pitaniya = Problems of Nutrition*, 2020, Vol. 89 no. 5, pp. 28-34. (In Russ.)]
2. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Организация оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» в Российской Федерации. Динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, болезнями кожи и подкожной клетчатки, 2013-2015 гг. // Вестник дерматологии и венерологии, 2016. № 3. С. 12-28. [Kubanova A.A., Kubanov A.A., Melekhina L.E., Bogdanova E.V. Dermatovenereologic healthcare delivery in Russian Federation. Incidence of sexually transmitted infections and skin disorders, 2013-2015. *Vestnik dermatologii i venerologii = Academic Medical Journal on Dermatology, Venereology and Cosmetology*, 2016, no. 3, pp. 12-28. (In Russ.)]
3. Barry K., Zancanaro P., Casseres R., Abdat R., Dumont N., Rosmarin D. Concomitant atopic dermatitis and psoriasis—A retrospective review. *Rev. J. Dermatol. Treat.* 2021., Vol. 32, pp. 716-720.
4. Cramer R. The crux with a reliable in vitro and in vivo diagnosis of allergy. *Allergy*, 2013, Vol. 68, no. 6, pp. 693-694.
5. Cremonte E.M., Galdi E., Roncallo C., Boni E., Cremonte L.G. Adult onset egg allergy: a case report. *Clin. Mol. Allergy*, 2021, Vol. 19, no. 1, 17. doi: 10.1186/s12948-021-00156-7.
6. Eyerich S., Onken A.T., Weidinger S., Franke A., Nasorri F., Pennino D., Grosber M., Pfab F., Schmidt-Weber C.B., Mempel M., Hein R., Ring J., Cavani A., Eyerich K. Mutual antagonism of T cells causing psoriasis and atopic eczema. *N. Engl. J. Med.*, 2011, Vol. 365, no. 3, pp. 231-238.
7. Fujiwara M., Kimura T., Ohira J., Inotani M., Sakane T., Iwase M., Yamashita S., Araki T. New-onset egg allergy in an adult: A case report. *Front. Allergy*, 2024, Vol. 5, 1395807. doi: 10.3389/falgy.2024.1395807.
8. Hanifin J.M., Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm. Venereol.*, 1980, Vol. 92 (Suppl.), pp. 44-47.
9. Heinzerling L., Mari A., Bergmann K.C., Bresciani M., Burbach G., Darsow U., Durham S., Fokkens W., Gjomarkaj M., Haahntela T., Bom A.T., Wöhrl S., Maibach H., Lockey R. The skin prick test – European standards. *Clin. Transl. Allergy*, 2013, Vol. 3, no. 1, 3. doi: 10.1186/2045-7022-3-3.
10. Hosseini P., Khoshkhui M., Hosseini R.F., Ahanchian H., Ravanshad Y., Layegh P., Bakhshoudeh B., Ariaee N. Investigation of the relationship between atopy and psoriasis. *Postepy Dermatol. Alergol.*, 2019, Vol. 36, no. 3, pp. 276-281.
11. Kanda N. Psoriasis: pathogenesis, comorbidities, and therapy updated. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021., Vol. 22, no. 6, 2979. doi: 10.3390/ijms22062979.
12. Kim S.R., Park K.H., Lee J.H., Kim B.J., Hwang J.H., Lim K.J., Park J.W. Validation of PROTIA™ Allergy-Q 64 Atopy* as a Specific IgE Measurement Assay for 10 Major Allergen Components. *Allergy Asthma Immunol. Res.*, 2019, Vol. 11, no. 3, pp. 422-432.
13. Kirsten N., Mohr N., Maul J.T., Augustin M. Incidence of atopic conditions in people with psoriasis: a population-based analysis. *Eur. J. Dermatol.*, 2021, Vol. 31, no. 1, pp. 60-64.
14. Krupka-Olek M., Bożek A., Kawczyk-Krupka A. The immunological and allergen profiles of patients with atopic dermatitis or psoriasis. *Medicina (Kaunas)*, 2022, Vol. 58, no. 3, 367. doi: 10.3390/medicina58030367.
15. Nambu M., Shintaku N., Ohta S. Rice allergy. *Pediatrics*, 2006, Vol. 117, no. 6, pp. 2331-2332.
16. Park K.H., Lee J., Lee S.C., Son Y.W., Sim D.W., Lee J.H., Park J.W. Comparison of the ImmunoCAP Assay and AdvanSure™ AlloScreen Advanced Multiplex Specific IgE Detection Assay. *Yonsei Med. J.*, 2017, Vol. 58, no. 4, pp. 786-792.
17. Pietrzak A., Grywalska E., Socha M., Roliński J., Franciszkiewicz-Pietrzak K., Rudnicka L., Rudzki M., Krasowska D. Prevalence and possible role of candida species in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Mediators Inflamm.*, 2018., Vol. 2018, 9602362. doi: 10.1155/2018/9602362.
18. Shi L., Liu C., Xiong H., Shi D. Elevation of IgE in patients with psoriasis: Is it a paradoxical phenomenon? *Front. Med. (Lausanne)*, 2022, Vol. 9, 1007892. doi: 10.3389/fmed.2022.1007892.

19. Spolidoro G.C.I., Ali M.M., Amera Y.T., Nyassi S., Lisik D., Ioannidou A., Rovner G., Khaleva E., Venter C., van Ree R., Worm M., Vlieg-Boerstra B., Sheikh A., Muraro A., Roberts G., Nwaru B.I. Prevalence estimates of eight big food allergies in Europe: Updated systematic review and meta-analysis. *Allergy*, 2023, Vol. 78, no. 9, pp. 2361-2417.
20. Tomi N.S., Kränke B., Aberer E. Staphylococcal toxins in patients with psoriasis, atopic dermatitis, and erythroderma, and in healthy control subjects. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2005, Vol. 53, no. 1, pp. 67-72.
21. Tsai Y.C., Tsai T.F. Overlapping features of psoriasis and atopic dermatitis: from genetics to immunopathogenesis to phenotypes. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, Vol. 23, no. 10, 5518. doi: 10.3390/ijms23105518.
22. Ünal E.S., Gül Ü., Dursun A.B., Öner Erkeköl F. Prediction of atopy via total immunoglobulin E levels and skin prick tests in patients with psoriasis. *Turk. J. Med. Sci.*, 2017, Vol. 47, no. 2, pp. 577-582.
23. Vlachos C., Gaitanis G., Katsanos K.H., Christodoulou D.K., Tsianos E., Bassukas I.D. Psoriasis and inflammatory bowel disease: links and risks. *Psoriasis (Auckl.)*, 2016, Vol. 6, pp. 73-92. doi: 10.2147/PTT.S85194.
24. Weryńska-Kalemba M., Filipowska-Grońska A., Kalemba M., Krajewska A., Grzanka A., Bożek A., Jarzab J. Analysis of selected allergic reactions among psoriatic patients. *Postepy Dermatol. Alergol.*, 2016, Vol. 33, no. 1, pp. 18-22.

Авторы:

Барило А.А. — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»», г. Красноярск, Россия

Смирнова С.В. — д.м.н., профессор, руководитель научного направления, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»», г. Красноярск, Россия

Перетьяк О.В. — к.б.н., научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»», г. Красноярск, Россия

Authors:

Barilo A.A., PhD (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Clinical Pathophysiology, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

Smirnova S.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Scientific Direction, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

Peretyatko O.V., PhD (Biology), Researcher, Clinical Department of Pathology of the Digestive System of Adults and Children, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

Поступила 04.11.2024
Отправлена на доработку 08.11.2024
Принята к печати 22.03.2025

Received 04.11.2024
Revision received 08.11.2024
Accepted 22.03.2025

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ КОНТАКТНЫЙ ДЕРМАТИТ У МЫШЕЙ С ДЕФИЦИТОМ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 В ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТКАХ

Горшкова Е.А., Медведовская А.Д., Губернаторова Е.О.

ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, Москва, Россия

Резюме. Контактный дерматит – заболевание, характеризующееся воспалением кожи, вызванным внешними агентами, чаще всего аллергенами. У пациентов с контактным дерматитом нарушена барьерная функция кожи, из-за чего эпидермис становится легко проницаемым. Гаптены, в том числе оксазолон, – небольшие молекулы, легко проникающие через эпидермальный барьер. При связывании оксазолон с собственными тканевыми белками образуются новые конформации белков, вызывающие иммунный ответ и впоследствии развитие аллергического контактного дерматита. Ранее была описана патогенная роль интерлейкина-6 в развитии контактного дерматита в различных мышинных моделях. Дендритные клетки, наряду с кератиноцитами, являются важным источником ИЛ-6 в коже и, кроме того, являясь антиген-презентирующими клетками, вовлечены в развитие аллергической реакции. Для того чтобы установить функции ИЛ-6 из дендритных клеток в патогенезе аллергического контактного дерматита, у мышей с дефицитом ИЛ-6 в дендритных клетках и контрольных мышей дикого типа индуцировали контактный дерматит путем нанесения спиртового раствора оксазолон на кожу брюха и затем на кожу ушей. Было установлено, что у мышей с дефицитом ИЛ-6 в дендритных клетках индукция оксазолон-зависимой контактной чувствительности приводит к развитию более сильного заболевания, чем у мышей дикого типа. Таким образом, дендритные клетки при помощи ИЛ-6 могут выполнять протективные и регуляторные функции в АКД. Реализация этих функций может быть опосредована активностью TGF- β , экспрессия которого снижена у мышей с тканеспецифичным нокаутом ИЛ-6 в дендритных клетках. TGF- β является важным регуляторным цитокином, контролирующим баланс эффекторных и регуляторных популяций Т-клеток. Кроме того, TGF- β важен для разрешения воспаления и заживления тканей. В то же время отсутствие разницы в экспрессии ИЛ-4 и ИЛ17а свидетельствует о том, что у высоко чувствительных к дерматиту мышам с дефицитом ИЛ-6 из дендритных клеток не затронуты Th2- и Th17-ветви клеточного ответа. Эффекты системного дефицита ИЛ-6, показанные в различных моделях дерматита, свидетельствуют о преимущественно патогенной роли этого цитокина в развитии аллергического контактного дерматита

Адрес для переписки:

Горшкова Екатерина Александровна
ФГБУН «Институт молекулярной биологии
имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук
119991, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 32.
Тел.: 8 (499) 135-23-11.
Факс: 8 (499) 135-14-05.
E-mail: gorshsama@gmail.com

Address for correspondence:

Ekaterina A. Gorshkova
Engelhardt Institute of Molecular Biology,
Russian Academy of Sciences
32 Vavilov St
Moscow
119991 Russian Federation
Phone: +7 (499) 135-23-11.
Fax: +7 (499) 135-14-05.
E-mail: gorshsama@gmail.com

Образец цитирования:

Е.А. Горшкова, А.Д. Медведовская,
Е.О. Губернаторова «Аллергический контактный
дерматит у мышей с дефицитом интерлейкина-6
в дендритных клетках» // Медицинская иммунология,
2025. Т. 27, № 3. С. 571-580.
doi: 10.15789/1563-0625-ACD-3164

© Горшкова Е.А. и соавт., 2025
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

E.A. Gorshkova, A.D. Medvedovskaya, E.O. Gubernatorova
“Allergic contact dermatitis in mice with interleukin-6
deficiency in dendritic cells”, Medical Immunology (Russia)/
Meditsinskaya Immunologiya, 2025, Vol. 27, no. 3,
pp. 571-580.
doi: 10.15789/1563-0625-ACD-3164

© Gorshkova E.A. et al., 2025
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-ACD-3164

в мышинной модели, при этом дендритные клетки, по всей видимости, служат источниками «защитного» IL-6, участвуя не только в развитии иммунного ответа, но и в репарации и поддержании барьерных функций кожи.

Ключевые слова: аллергический контактный дерматит, дендритные клетки, IL-6, мышинная модель, оксазолон, воспаление кожи

ALLERGIC CONTACT DERMATITIS IN MICE WITH INTERLEUKIN-6 DEFICIENCY IN DENDRITIC CELLS

Gorshkova E.A., Medvedovskaya A.D., Gubernatorova E.O.

Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Abstract. Contact dermatitis is a disease characterized by skin inflammation caused by external agents, most commonly, allergens. Patients with contact dermatitis have impaired skin barrier function, causing permeability of the epidermis layer. Haptens, including oxazolone, are the small molecules that easily penetrate the epidermal barrier. When oxazolone binds to the tissue proteins, new antigenic conformations are formed, triggering an immune response and, subsequently, the development of allergic contact dermatitis. The pathogenic role of interleukin-6 in the development of contact dermatitis has been previously described in various murine models. Dendritic cells (DC), along with keratinocytes, are an important source of IL-6 in the skin. Moreover, DC as an antigen-presenting cells are involved in the development of allergic reaction. To establish the functional role of IL-6 from DC in development of allergic contact dermatitis, we induced dermatitis in the knockout mice with deficiency of IL-6 in dendritic cells (CD11c-IL-6 KO), and in wild-type control mice by applying oxazolone to the abdominal skin and then to the skin of the ears.

Mice with deficiency of IL-6 from dendritic cells had more pronounced symptoms of skin inflammation than wild-type mice after sensitization with oxazolone. Thus, IL-6 produced by dendritic cells seems to have protective and regulatory functions in allergic contact dermatitis. Implementation of these functions may be mediated by TGF- β , whose expression was reduced in mice with tissue-specific IL-6 knockout in dendritic cells. TGF- β is an important regulatory cytokine that controls the balance of effector and regulatory T cell populations. Moreover, TGF- β is important for the resolution of inflammation and tissue healing. At the same time, the lack of difference in IL-4 and IL-17a expression between CD11c-IL-6 KO and wild type mice suggests that the Th2 and Th17 branches of the cellular response were not affected in highly susceptible mice with IL-6-deficiency in dendritic cells.

The effects of systemic IL-6 deficiency shown in various models of dermatitis suggest a predominantly pathogenic role of this cytokine in the development of allergic contact dermatitis. Our data suggests that dendritic cells may serve as sources of “protective” IL-6 activity, participating not only in the development of the immune response but also in repair and maintenance of skin barrier functions.

Keywords: allergic contact dermatitis, dendritic cells, IL-6, mouse model, oxazolone, skin inflammation

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ № 19-75-30032.

Введение

Контактный дерматит — распространенное воспалительное заболевание кожи. Известны две основные формы контактного дерматита, отличающиеся по причинам возникновения и механизмам патогенеза: аллергический и ирритативный. Клиническая картина различных форм контактного дерматита сходна и включает в себя покраснение, зуд, шелушение и повышенную чувствительность кожи [3]. Ирритативный контактный дерматит возникает в результате повреждения кожи раздражающими химическими агентами

или при физическом воздействии, и развивается через непродолжительное время в месте повреждения [21]. Аллергический контактный дерматит (АКД) развивается после контакта с аллергеном и сенсибилизации. Участок кожи, взаимодействующий с аллергеном при вторичном контакте, может отличаться от первого, однако на нем будет развиваться клиническая картина дерматита, что свидетельствует о системном ответе на аллерген [11]. Таким образом, АКД можно охарактеризовать как реакцию гиперчувствительности замедленного типа. Нередко клиническая картина, описываемая как АКД, на самом деле является смесью аллергической и ирритативной формы, в связи с наличием как специфичной антиген-зависимой, так и неспецифичной воспали-

тельной реакции. Это связывают, в частности, с зависимостью реакции от дозы антигена: так, для антиген-зависимой реакции требуется небольшая доза, в то время как для неспецифичной воспалительной реакции — значительно большая [6].

Модель контактной гиперчувствительности (КГЧ) у грызунов используется при изучении аллергического контактного дерматита. КГЧ также относится к замедленному типу гиперчувствительности, что делает эту модель клинически релевантной [8]. В мышинных моделях КГЧ для развития заболевания на кожу наносят гаптены — небольшие молекулы, способные инициировать развитие иммунных реакций после взаимодействия с белком-носителем и образования иммуногенного комплекса. Важно отметить, что сам белок и гаптен по отдельности не вызывают сенсибилизацию: гаптен слишком мал, чтобы быть презентированным в составе МНС, и может туда попасть лишь после связывания более крупной молекулой белка и процессинга комплекса. С другой стороны, было показано, что гаптены, попадая на кожу, могут активировать врожденный иммунитет. При генетической инактивации рецепторов врожденного иммунитета TLR4 и TLR2 у мышей не развивались реакции КГЧ в ответ на тринитрохлорбензол (TNCB), оксазолон и флуоресцеин изотиоцианат (FITC) [10]. Кроме того, при отсутствии IL-12 для того, чтобы КГЧ не развилась, достаточно было инактивации лишь одного из этих рецепторов [13]. Интересно, что TLR2 и TLR4 не распознают гаптены напрямую и активация этих TLR не связана с микробиотой кожи в модели КГЧ [14]. Предполагается, что молекулами, активирующими TLR2 и TLR4, могут являться производные гиалуроновой кислоты, возникающие в результате взаимодействия с активными формами кислорода (АФК). АФК, в свою очередь, выделяются ДК в ответ на проникновение в кожу гаптен [10].

Ранее было показано, что мыши с дефицитом IL-6 менее чувствительны к индукции АКД оксазолоном и развивают менее выраженное воспаление кожи, чем мыши дикого типа, за счет нарушений адаптивной ветви иммунного ответа — прайминга и созревания антиген-специфичных клеток [9]. При этом использование оксазолон в больших концентрациях с целью индуцировать ирритативную форму контактного дерматита, напротив, приводило к более сильному повреждению ткани у IL-6 KO мышей [9]. Аналогично, в другой модели ирритативного контактного дерматита с использованием реактивного топлива в качестве повреждающего агента, у IL-6 KO мышей наблюдалось усиление симптомов дерматита [12]. Позже было показано, что протективная функция IL-6 в ирритативном дерматите скорее всего связана с его влиянием на кератиноциты: так, генетическое удаление рецептора IL-6Ra на этих клетках также приво-

дило к более выраженному кожному воспалению и гиперплазии кератиноцитов в области повреждения за счет избыточной продукции IL-22 этими клетками [5].

Экспрессирующие CD11c дендритные клетки широко представлены в коже и играют ключевую роль в развитии АКД, презентуя антиген основным эффекторам заболевания — Т-клеткам. Вместе с этим дендритные клетки производят множество цитокинов, включая IL-6, участвующих в привлечении и поляризации эффекторных иммунных клеток. Выделяют несколько субпопуляций ДК: клетки Лангерганса, расположенные в эпидермисе, а также различные дермальные ДК (дДК) [2]. Клетки Лангерганса могут играть защитную роль в моделях АКД, так как при их удалении наблюдается усиленное развитие реакции гиперчувствительности кожи [16]. С другой стороны, в модели атопического дерматита, индуцированного веществом MC903, было показано, что для развития заболевания важны воспалительные, но не резидентные, лангерин-положительные дДК моноцитарного происхождения, так как их удаление приводило к снижению симптомов, в отличие от удаления клеток Лангерганса и резидентных дДК [23, 24]. Кроме того, дендритные клетки способны к уникальному типу передачи сигнала IL-6 — транс-презентации [7].

Итак, при малых дозах антигена IL-6 может играть патогенную роль в развитии дерматита, в то время как при доминировании реакций врожденного иммунного ответа, вызванных получением высокой дозы антигена, IL-6 выступает в роли защитного фактора, модулируя пролиферацию кератиноцитов. Дендритные клетки кожи выступают в роли связующего звена между врожденными и адаптивными ветвями ответа, в том числе при КГЧ. Благодаря этому, они могут служить источником IL-6 как для кератиноцитов в коже, так и для клеток иммунной системы в лимфоузлах на стадии сенсибилизации, либо резидентных и инфильтрирующих иммунных клеток на фазе индукции АКД. В настоящей работе были поставлены опыты по выявлению роли дендритноклеточного IL-6 в коже при помощи мышинной модели оксазолон-индуцированной контактной гиперчувствительности с использованием мышей с генетическим нокаутом IL-6 в CD11c-положительных клетках.

Материалы и методы

Мыши

Мышей с генетическим нокаутом гена *IL6* в дендритных клетках получали путем скрещивания мышей, несущих флуксированный аллель *IL6*, и мышей-делитеров, несущих рекомбиназу Cre под промотором гена *Itgax*, кодирующего белок CD11c, и активного в дендритных клетках [1]. В опытах по индукции оксазолон-зависимого

контактного дерматита использовали две группы: мышей с дефицитом IL-6 из дендритных клеток с генотипом IL-6^{flx/flx} CD11c-Cre, и мышей дикого типа (литтермейты других генотипов) обоих полов возраста 6-12 недель. Животных содержали в конвенциональных условиях в клетках размера T2 с непылевым подстилом (Rehohix) в апатогенных условиях, при температуре 20±2 °С, относительной влажности 40±10%, и стандартном цикле освещенности (12 ч день/12 ч ночь), с постоянным доступом к стерилизованной воде и корму для лабораторных животных («Чара»).

Генотипирование мышей

Генотипы мышей определяли методом ПЦР на образцах геномной ДНК, выделенной из биопсий кончика хвоста. Для определения аллеля *IL6* использовали три праймера: mIL-6-F (5'-CCCACCAAGAACGATAGTCA-3'), mIL-6-R1 (5'-GGTATCCTCTGTGAAGTCTCC-3') и mIL-6-R2 (5'-AGCACTTTATTTGGGCTCTA TACA-3'), продукт размера 320 п. н. соответствовал аллели *IL6* дикого типа, 420 п. н. — флоксированной, и 250 п. н. — нокаутной. Для определения наличия трансгена рекомбиназы CD11c-Cre использовали праймеры CD11c-Cre-F (5'-ACTTGGCAGCTGTCTCCAAG-3') и CD11c-Cre-R (5'-GCGAACATCTTCAGGTTCTG-3'), дающие продукт размером 300 п. н. Условия ПЦР: 94 °С — 3 мин, затем 35 циклов (95 °С — 15 сек, 60 °С — 20 сек, 72 °С — 20 сек). Продукты ПЦР анализировали электрофоретически в 1,8%-ном агарозном геле.

Модель оксазолон-индуцированной контактной гиперчувствительности

Перед индукцией заболевания между экспериментальными группами проводили кохаузинг для выравнивания состава микробиоты. В начале эксперимента осуществляли сенсбилизацию мышей к гаптену. Для этого мышам на заранее освобожденный от шерсти участок брюха наносили 100 микролитров свежеприготовленного 3%-ного раствора оксазолон (4-ethoxymethylene-2-phenyl-2-oxazolin-5-one, Sigma) в 96,5%-ном этаноле. На седьмой день эксперимента начинали этап индукции гиперчувствительности: в течение четырех дней на правое ухо мыши наносили 20 микролитров свежеприготовленного 3%-ного спиртового раствора оксазолон, а на левое (контрольное) ухо — 96,5%-ный этанол. Для оценки тяжести развиваемой реакции штангенциркулем измеряли толщину мочек ушей, а также отмечали визуальные признаки воспаления кожи. На 11-й день эксперимента у мышей терминально собирали кровь из щеки для цитометрического анализа периферических мононуклеаров и получения сыворотки. Мышей умерщвляли, после чего органолептически оценивали тяжесть развиваемых симптомов контактной гиперчувствительности. Так, использовали 6 критериев: степень покрас-

нения и васкуляризации тканей уха, наличие и число следов от расчесывания на коже, сухость кожи, наличие эрозий, повреждений и отечность тканей по ранее опубликованному протоколу с модификациями [19]. Каждый из параметров оценивали по трехбалльной шкале (0 — отсутствие указанного признака, 3 — очень сильное проявление). Для каждой мыши полученные баллы по шести критериям суммировали (максимальный балл — 18). После этого ткань кожи уха отбирали с помощью стилета на биопсию для дальнейшего экспрессионного либо гистологического анализа. Было поставлено не менее трех независимых опытов.

Анализ экспрессии генов

Гомогенизацию замороженной ткани проводили в TRK буфере (Omega Bio-Tek, США), содержащем бета-меркаптоэтанол, при помощи диспергатора Ultra Turrax IKA T10 (Германия), после чего гомогенат центрифугировали (5 минут, 8 °С, 10000 rpm), а супернатант использовали для выделения тотальной РНК на колонках (E.Z.N.A.® HP Total RNA Kit, Omega Bio-Tek, США). 500 нг РНК, обработанной ДНКазой I (Thermo Fisher Scientific, США) использовали для получения кДНК при помощи набора для обратной транскрипции RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit (Thermo Fischer Scientific, США) в соответствии с протоколом, рекомендованным производителем (60 мин — 42 °С, 5 мин — 70 °С). Постановку РТ-ПЦР производили при помощи готовой реакционной смеси 5x qPCRmix-HS SYBR (ЗАО «Евроген», Россия). Матрицу кДНК разводили в 3 раза, далее пробы наносили в 96-луночный планшет (The Applied Biosystems® MicroAmp® Optical 96-Well Reaction Plate). Реакцию проводили в амплификаторе Applied Biosystems 7500. Последовательности праймеров, использованных в работе, приведены в таблице 1.

Иммуноферментный анализ

Содержание IL-6 в сыворотке определяли с помощью набора Invitrogen™ Mouse IL-6 Uncoated ELISA Kit по стандартному протоколу производителя.

Проточная цитофлуориметрия

Кровь из щеки собирали в раствор гепарина в PBS. Фракцию периферических лейкоцитов крови отделяли методом градиентного центрифугирования на фиколле в течение 30 минут при ускорении 400 g, при плавном торможении центрифуги. Отобранную фракцию периферических мононуклеаров отмывали 2%-ным раствором FBS в PBS (PBS/FBS) и осаждали (300 g, 4 °С, 7 мин). От эритроцитов избавлялись при помощи буфера АСК. Выделенные клетки окрашивали смесью антител (табл. 2), предварительно заблокировав связывание Fcγ-рецепторов антителом против Fcγ (анти-CD16/32 антитело, клон 93, BioLegend, США).

ТАБЛИЦА 1. ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ПРАЙМЕРОВ, ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ДЛЯ qRT-PCR АНАЛИЗА

TABLE 1. MOUSE GENES, THE RELATIVE EXPRESSION OF WHICH WAS STUDIED IN THIS WORK, AND SEQUENCES OF PRIMERS USED IN qRT-PCR

Ген Gene	Кодируемый белок Protein	Последовательность прямого праймера Forward primer	Последовательность обратного праймера Reverse primer
Actb	Actin β	5'-CTCCTGAGCGCAAGTACTCTGTG-3'	5'-TAAACCGCAGCTCAGTAACAGTCC-3'
IL4	IL-4	5'-GGTCTCAACCCCGAGCTAGT-3'	5'-GCCGATGATCTCTCTCAAGTGAT-3'
IL6	IL-6	5'-CTGATGCTGGTGACAACCAC-3'	5'-GCCACTCCTTCTGTGACTCC-3'
IL17a	IL-17A	5'-GGACTCTCCACCGCAATGA-3'	5'-GGCACTGAGCTTCCCAGATC-3'
Tgfb	TGF- β	5'-ACCATGCCAACTTCTGTCTG-3'	5'-CGGGTTGTGTTGGTTGTAGA-3'

ТАБЛИЦА 2. ПАНЕЛЬ АНТИТЕЛ ДЛЯ ЦИТОФЛУОРИМЕТРИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

TABLE 2. FLOW CYTOMETRY PANEL OF ANTIBODIES

Маркер Marker	Краситель Fluorescent dye	Клон Clone	Титр Dilution factor	Производитель Manufacturer
Viability Dye	eFluor 780		3200	Invitrogen
CD45	PerCP-Cy5.5	30-F11	1000	eBioscience
CD4	PO	GK1.5	3000	BioLegend
МНСII	APC	M5/114.15.2	1000	Invitrogen
Ly6G	FITC	1A8	3000	BioLegend
CD11B	PE-Cy7	M1/70	3000	BioLegend
CD19	PB	6D6	400	BioLegend
SiglecF	PE	E50-2440	200	BD

Цитофлуориметрический анализ проводили на приборе BD FACS Canto и анализировали при помощи программы FlowJo (Treestar, США).

Гистология

Ткани уха фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального забуференного формалина (NBF, Neutral Buffered Formalin) в течение 24 часов. После фиксации ткань отмывали в PBS. Ткань дегидратировали последовательной сменой спиртов с возрастающей концентрацией, после чего заключали в парафиновые блоки, ориентируя ткань таким образом, чтобы получить поперечный срез уха. Срезы толщиной 4 мкм были получены при помощи микротомы SLEE Cut 4055 (Slee, Германия). Окрашивание гематоксилином и эозином проводили по стандартному протоколу (ООО «БиоВитрум», Россия).

Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку данных проводили при помощи программного обеспечения GraphPad Prism 7. Принадлежность выборки к нормальному распределению оценивали по критерию д'Агостино–Пирсона. Если выборка

подчинялась нормальному распределению, для оценки статистической значимости применяли t-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

IL-6 из дендритных клеток играет защитную роль в модели оксазолон-индуцированного контактного дерматита у мыши

Ранее было показано, что мыши с полным нокаутом IL-6 устойчивы к развитию контактной гиперчувствительности в модели оксазолон-зависимого дерматита [9]. В ходе многолетних исследований способов передачи сигнала от IL-6 было установлено, что функции этого цитокина могут зависеть от клеточного источника IL-6. Так, оказалось, что дендритные клетки способны к уникальному типу передачи сигнала IL-6 – транс-презентации [7]. В нашей лаборатории ранее были получены мыши с генетическим нокаутом IL-6 в дендритных клетках – IL-6^{flx/flx} CD11c-Cre [1].

У $IL-6^{lox/lox}$ CD11c-Cre и мышей дикого типа индуцировали контактный дерматит при помощи гаптена оксазолон. На стадии сенсибилизации (день 0) оксазолон наносили на кожу живота, затем, на стадии индукции (дни 7–10), – на ткань правого (экспериментального) уха. На левое (контрольное) ухо наносили этанол в том же объеме. Терминацию эксперимента производили на 11-й день (рис. 1А, см. 2-ю стр. обложки).

Было установлено, что мыши с генетическим нокаутом $IL-6$ в дендритных клетках более чувствительны к оксазолон-опосредованной индукции контактной гиперчувствительности (рис. 1Б, см. 2-ю стр. обложки). Утолщение мочки уха после обработки оксазолоном связано с отеком и инфильтрацией иммунных клеток, по-

этому большая толщина мочки уха у группы с дефицитом $IL-6$ из дендритных клеток (рис. 1В, см. 2-ю стр. обложки) свидетельствует о более выраженной реакции гиперчувствительности. В подтверждение гипотезы о повышенной чувствительности CD11c- $IL-6$ KO мышей к индукции дерматита, органолептическая оценка тяжести заболевания (скора) у данной группы мышей показала более высокие баллы (рис. 1Г, см. 2-ю стр. обложки). Гистологический анализ ткани уха мышей с дендритноклеточным нокаутом $IL-6$ продемонстрировал образование выраженного слоя кератинизированных клеток, а также более яркую картину инфильтрации иммунных клеток, как в эпидермисе, так и в дерме, по сравнению с диким типом (рис. 2А).

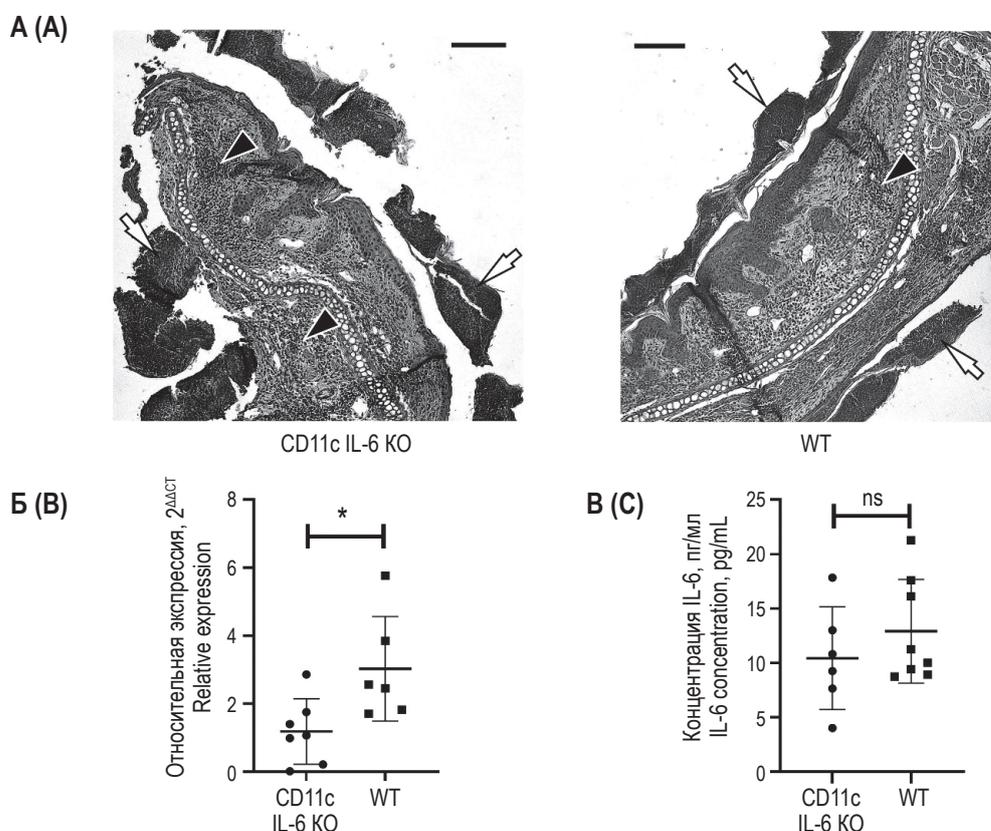


Рисунок 2. Более тяжелое течение АКД у мышей с дефицитом $IL-6$ из дендритных клеток, по сравнению с диким типом, ассоциировано с локальным дефицитом $IL-6$ в пораженных тканях

Примечание. А – гистологические срезы уха CD11c $IL-6$ KO мышей и мышей дикого типа (WT) на 11-й день в модели АКД. Черными стрелками отмечены области инфильтрации иммунных клеток, белыми – корка из ороговевшей ткани. Масштабная линейка – 100 мкм. Б – изменение экспрессии гена $IL6$ в ткани больного уха относительно здорового ($2^{\Delta\Delta CT}$) у мышей различных генотипов на 11-й день эксперимента. ΔCT для $IL6$ вычислялся относительно $Actb$. В – уровень $IL-6$ (пг/мл) в сыворотке мышей на 7-й день эксперимента. Для определения достоверности различий использовали тест Стьюдента, достоверной считали разницу при значениях $p < 0,05$ (*).

Figure 2. Severe course of ACD in CD11c $IL-6$ KO mice is associated with $IL-6$ deficiency in affected tissues

Note. A, histologic sections of the ear of CD11c $IL-6$ KO mice and wild-type (WT) mice at day 11 in the ACD model. Black arrows indicate areas of immune cell infiltration, white arrows indicate keratinized tissue crust. The scale bar is 100 μm . B, change of $IL6$ gene expression in the tissue of the diseased ear relative to the healthy ear ($2^{\Delta\Delta CT}$) in mice of different genotypes on day 11 of the experiment. ΔCT for $IL6$ was calculated relative to $Actb$. C, $IL-6$ level (pg/mL) in the serum of mice on day 7 of the experiment. Student's t-test was used to determine the reliability of differences; the difference was considered significant at p values < 0.05 (*).

У мышей дикого типа при индукции АКД возрастала экспрессия гена *IL6* в поврежденной ткани относительно здоровой (рис. 2Б). При этом у мышей с дендритноклеточным нокаутом *IL-6* изменения экспрессии *IL6* в поврежденной ткани не происходило (рис. 2Б), из чего можно сделать вывод, что дендритные клетки являются критически важным источником *IL-6* в коже в использованной модели АКД. Вместе с этим системный уровень *IL-6* в сыворотке крови на пике заболевания не отличался между группами (рис. 2В). Таким образом, можно предположить, что недостаток именно локальной продукции *IL-6* дендритными клетками в воспаленной коже приводит к более тяжелому течению АКД у мышей.

Дефицит *IL-6* из дендритных клеток приводит к снижению системной нейтрофилии

В ходе работы мы оценивали системные эффекты отсутствия продукции *IL-6* дендритными клетками в контексте оксазолон-опосредован-

ного дерматита, а именно содержание популяций гранулоцитов – важнейших эффекторных иммунных клеток в этой модели, в крови и селезенке мышей различных генотипов. Между генотипами не было обнаружено различия в доле эозинофилов ($CD45^+CD11b^{dim}SiglecF^+$) и нейтрофилов ($CD45^+CD11b^+Ly6G^{hi}$) крови (рис. 3А, Б), а также эозинофилов в селезенке (рис. 3В) на фоне индукции дерматита. С другой стороны, оказалось, что у мышей с дефицитом *IL-6* из дендритных клеток наблюдается снижение содержания нейтрофилов в селезенке по сравнению с диким типом в модели АКД (рис. 3Г). Интересно, что при этом содержание других основных популяций селезенки – Т- и В-лимфоцитов не отличалось между генотипами (данные не представлены). Можно предположить, что пониженное содержание нейтрофилов в селезенке свидетельствует о перераспределении данной популяции в организме и, вероятно, привлечении их в очаг

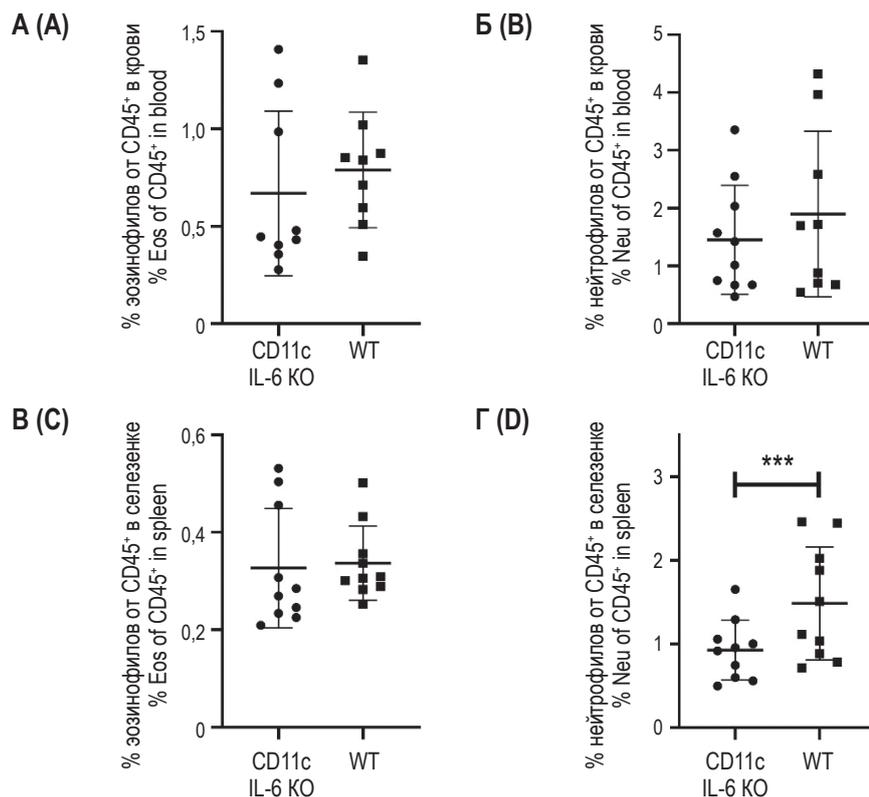


Рисунок 3. Снижение доли нейтрофилов в селезенке у мышей с нокаутом *IL-6* в дендритных клетках ассоциировано с более тяжелым протеканием АКД

Примечание. Процентное содержание эозинофилов (А) и нейтрофилов (Б) от $CD45^+$ лейкоцитов крови. Процентное содержание эозинофилов (В) и нейтрофилов (Г) от $CD45^+$ лейкоцитов селезенки. Для определения достоверности различий использовали тест Стьюдента, $p < 0,001$ (***).

Figure 3. Reduced proportion of neutrophils in the spleen in mice with *IL-6* knockout in dendritic cells is associated with a more severe course of ACD

Note. Percentage of eosinophils (A) and neutrophils (B) from $CD45^+$ blood leukocytes. Percentage of eosinophils (C) and neutrophils (D) from $CD45^+$ spleen leukocytes. Student's t-test was used to determine the reliability of differences, $p < 0.001$ (***).

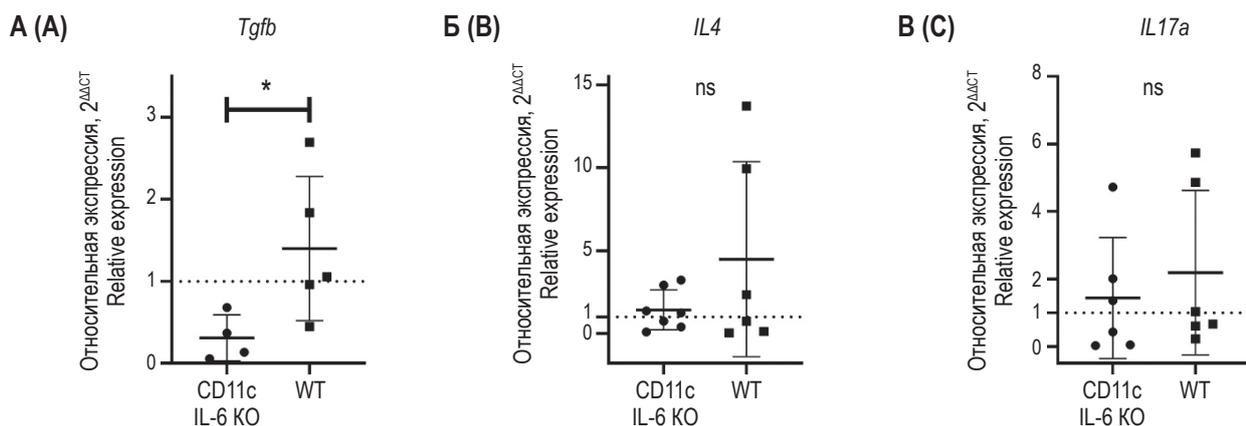


Рисунок 4. У мышей с дефицитом IL-6 из дендритных клеток снижена экспрессия *Tgfb* в поврежденных тканях уха в модели АКД

Примечание. Изменение экспрессии генов, ассоциированных с основными ветвями иммунного ответа: *Tgfb* (A), *IL4* (Б) и *IL17a* (В) – в ткани больного уха относительно здорового ($2^{-\Delta\Delta CT}$) у мышей различных генотипов на 11-й день эксперимента. ΔCT вычислялся относительно *Actb*. Для определения достоверности различий использовали тест Стьюдента, достоверной считали разницу при значениях $p < 0,05$ (*).

Figure 4. CD11c-IL-6 KO mice have reduced expression of *Tgfb* in damaged ear tissues in the ACD model

Note. Changes in the expression of genes associated with major branches of the immune response: *Tgfb* (A), *IL4* (B) and *IL17a* (C) – in diseased ear tissue relative to healthy ear tissue ($2^{-\Delta\Delta CT}$) in mice of different genotypes on day 11 of the experiment. ΔCT was calculated relative to *Actb*. Student's T-test was used to determine the reliability of differences; the difference was considered significant when p values were < 0.05 (*).

воспаления в ухе, что могло бы коррелировать с более тяжелым течением заболевания у CD11c-IL-6 KO мышей.

Дефицит IL-6 из дендритных клеток приводит снижению экспрессии TGF-β в поврежденной ткани в модели АКД

Для того чтобы оценить особенности иммунного ответа в ткани, пораженной дерматитом, у мышей разных генотипов был определен уровень экспрессии генов цитокинов *IL4* и *IL17a*, а также противовоспалительного гена *Tgfb*. Было установлено, что у мышей дикого типа наблюдается повышение относительной экспрессия *Tgfb* по сравнению с мышами с дефицитом IL-6 из ДК (рис. 4А). TGF-β обладает регуляторной ролью, ингибируя активность эффекторных клеток, в том числе и в моделях гиперчувствительности замедленного типа [22]. Можно предположить, что у мышей с дефицитом IL-6 в дендритных клетках нарушены процессы торможения иммунного ответа и заживления, что и является причиной более сильных симптомов АКД.

Обсуждение

Представленные в настоящей работе результаты свидетельствуют о том, что тяжесть развиваемых симптомов в модели гаптен-индуцированного АКД обусловлена клеточным источниками IL-6. Так, у мышей с дефицитом IL-6 в дендритных клетках индукция оксазолон-зависимой контактной гиперчувствительности приводит

к развитию более сильного заболевания, чем у мышей дикого типа (рис. 1Б, В). Полученные результаты свидетельствуют о защитной роли этого цитокина, производимого дендритными клетками, в контексте воспаления кожи. Вместе с этим генетическая делеция цитокина во всех клетках организма, напротив, снижает симптомы заболевания, что ранее было показано в литературе [9] и воспроизведено в нашей лаборатории (данные не приведены).

При генетической инактивации IL-6 только в ДК, уровень экспрессии IL-6 в коже значительно снижается (рис. 2Б), что согласуется с данными о том, что эта популяция является одним из основных источников IL-6 при воспалении кожи [18]. Толщина мочки уха у мышей CD11c-IL-6 KO больше по сравнению с диким типом (рис. 1В) на основании данных о пониженной плотности ткани больного уха у CD11-IL-6 KO мышей (данные не приведены), а также гистологических наблюдений, можно предположить, что барьерная функция кожи у данных мышей нарушена сильнее (рис. 2А).

Интересно, что у мышей с дефицитом IL-6 из дендритных клеток наблюдалось уменьшение процентного содержания нейтрофилов селезенки (рис. 3Г), что может свидетельствовать о перераспределении пула нейтрофилов в очаг воспаления – ухо. Действительно, в разных моделях контактного дерматита у мышей была показана значимая миграция нейтрофилов в ткань уха при

индукции заболевания, которая сопровождалась также снижением содержания нейтрофилов системно [23], кроме того, было показано, что нейтрофилы вносят значимый вклад в повреждение тканей, обусловленное миелопероксидазой [20]. С другой стороны, IL-6 важен для привлечения нейтрофилов [15], в том числе посредством участия в поляризации Th17-клеток [4]. Таким образом, наблюдение, сделанное в настоящей работе (рис. 3), не дает однозначного объяснения роли системного снижения доли нейтрофилов в развитии более тяжелого фенотипа у CD11c-IL-6 KO мышей в АКД.

Ранее было установлено, что IL-6, совместно с TGF- β , обеспечивает дифференцировку наивных Т-клеток в продуцирующих IL-17 CD4⁺ и CD8⁺Т-клетки [13, 17]. Кроме того, уровень экзогенного TGF- β влияет на пластичность Th17-клеток и их способность дифференцироваться в Treg популяции [22, 25]. Так как у CD11c-IL-6 KO мышей снижен уровень экспрессии TGF- β по сравнению с диким типом на фоне воспаления, можно предположить, что баланс локальных популяций Th17/Treg также изменен, несмотря на то, что статистически значимых отличий по экспрессии IL-17 выявлено не было (рис. 4B). Вместе с этим усиление симптомов АКД у мышей

данного генотипа указывает на то, что именно дендритные клетки при помощи IL-6 могут выполнять протективные и регуляторные функции. Мы полагаем, что реализация этих функций может быть опосредована активностью TGF- β , экспрессия которого у мышей с тканеспецифичным нокаутом достоверно снижена (рис. 4A).

В результате настоящей работы было показано, что у мышей с дефицитом IL-6 в дендритных клетках индукция оксазолон-зависимой контактной чувствительности приводит к развитию более сильного заболевания, чем у мышей дикого типа. Вероятно, дендритные клетки при помощи IL-6 могут выполнять протективные и регуляторные функции в АКД.

Благодарности

Эксперименты на мышах частично проводились на базе Автономного экспериментально-биологического комплекса для временного размещения и исследования генетически модифицированных линий лабораторных мышей категории SPF Центра высокоточного редактирования и генетических технологий для биомедицины ИМБ РАН (в рамках соглашения № 075-15-2019-1660 с Министерством науки и высшего образования Российской Федерации).

Список литературы / References

1. Круглов А.А., Носенко М.А., Корнеев К.В., Свириева Е.Н., Друцкая М.С., Идальго Х., Недоспасов С.А. Получение и предварительная характеристика мышей с генетическим дефицитом IL-6 в дендритных клетках // Иммунология, 2016. Т. 37, № 6. С. 316-319. [Kruglov A.A., Nosenko M.A., Korneev K.V., Sviriaeva E.N., Drutskaya M.S., Hidalgo J., Nedospasov S.A. Generation and preliminary characterization of mice with genetic deficiency of IL-6 in dendritic cells. *Immunologiya = Immunology*, 2016, Vol. 37, no. 6, pp. 316-319. (In Russ.)]
2. Clausen B.E., Stoitzner P. Functional specialization of skin dendritic cell subsets in regulating t cell responses. *Front. Immunol.*, 2015, Vol. 6, 534. doi: 10.3389/fimmu.2015.00534.
3. Dong H., Feng C., Cai X., Hao Y., Gu X., Cai L., Wu S., Chen J., Liu Z., Xie W., Lu X., Qian H., Liu Y., Cao Y., Zhu J., Xu J., Zhou Y., Ma S., Yang S., Shi Y., Yu H., Shi M., Wang Y., Gu H.F., Fan L., Wu L. 7-Methoxyisoflavone ameliorates atopic dermatitis symptoms by regulating multiple signaling pathways and reducing chemokine production. *Sci. Rep.*, 2022, Vol. 12, no. 1, 8760. doi: 10.1038/s41598-022-12695-3.
4. Fan X., Shu P., Wang Y., Ji N., Zhang D. Interactions between neutrophils and T-helper 17 cells. *Front. Immunol.*, 2023, Vol. 14, 1279837. doi: 10.3389/fimmu.2023.1279837.
5. Frempah B., Lockett-Chastain L.R., Calhoun K.N., Gallucci R.M. Keratinocyte-specific deletion of the IL-6RA α exacerbates the inflammatory response during irritant contact dermatitis. *Toxicology*, 2019, Vol. 423, pp. 123-131.
6. Grabbe S., Steinert M., Mahnke K., Schwartz A., Luger T.A., Schwarz T. Dissection of antigenic and irritative effects of epicutaneously applied haptens in mice. Evidence that not the antigenic component but nonspecific proinflammatory effects of haptens determine the concentration-dependent elicitation of allergic contact dermatitis. *J. Clin. Invest.*, 1996, Vol. 98, no. 5, pp 1158-1164.
7. Heink S., Yogev N., Garbers C., Herwerth M., Aly L., Gasperi C., Husterer V., Croxford A.L., Moller-Hackbarth K., Bartsch H.S., Sotlar K., Krebs S., Regen T., Blum H., Hemmer B., Misgeld T., Wunderlich T.F., Hidalgo J., Oukka M., Rose-John S., Schmidt-Supprian M., Waisman A., Korn T. Trans-presentation of IL-6 by dendritic cells is required for the priming of pathogenic T(H)17 cells. *Nat. Immunol.*, 2017, Vol. 18, no. 1, pp 74-85.
8. Honda T., Egawa G., Grabbe S., Kabashima K. Update of immune events in the murine contact hypersensitivity model: toward the understanding of allergic contact dermatitis. *J. Invest. Dermatol.*, 2013, Vol. 133, no. 2, pp. 303-315.
9. Hope J.C., Campbell F., Hopkins S.J. Deficiency of IL-2 or IL-6 reduces lymphocyte proliferation, but only IL-6 deficiency decreases the contact hypersensitivity response. *Eur. J. Immunol.*, 2000, Vol. 30, no. 1, pp 197-203.

10. Kaplan D.H., Igyarto B.Z., Gaspari A.A. Early immune events in the induction of allergic contact dermatitis. *Nat. Rev. Immunol.*, 2012, Vol. 12, no. 2, pp. 114-124.
11. Kimber I., Basketter D.A., Gerberick G.F., Dearman R.J. Allergic contact dermatitis. *Int. Immunopharmacol.*, 2002, Vol. 2, no. 2-3, pp. 201-211.
12. Lee E.G., Mickle-Kawar B.M., Gallucci R.M. IL-6 deficiency exacerbates skin inflammation in a murine model of irritant dermatitis. *J. Immunotoxicol.*, 2013, Vol. 10, no. 2, pp. 192-200.
13. Lin Y.L., Chen S.H., Wang J.Y. Critical role of IL-6 in dendritic cell-induced allergic inflammation of asthma. *J. Mol. Med. (Berl.)*, 2016, Vol. 94, no. 1, pp. 51-59.
14. Martin S.F., Dudda J.C., Bachtanian E., Lembo A., Liller S., Durr C., Heimesaat M.M., Bereswill S., Fejer G., Vassileva R., Jakob T., Freudenberg N., Termeer C.C., Johnner C., Galanos C., Freudenberg M.A. Toll-like receptor and IL-12 signaling control susceptibility to contact hypersensitivity. *J. Exp. Med.*, 2008, Vol. 205, no. 9, pp. 2151-2162.
15. McLoughlin R.M., Hurst S.M., Nowell M.A., Harris D.A., Horiuchi S., Morgan L.W., Wilkinson T.S., Yamamoto N., Topley N., Jones S.A. Differential regulation of neutrophil-activating chemokines by IL-6 and its soluble receptor isoforms. *J. Immunol.*, 2004, Vol. 172, no. 9, pp. 5676-5683.
16. McMinn P.C., Halliday G.M., Muller H.K. Effects of gliotoxin on Langerhans' cell function: contact hypersensitivity responses and skin graft survival. *Immunology*, 1990, Vol. 71, no. 1, pp. 46-51.
17. Nurieva R., Yang X.O., Chung Y., Dong C. Cutting edge: in vitro generated Th17 cells maintain their cytokine expression program in normal but not lymphopenic hosts. *J. Immunol.*, 2009, Vol. 182, no. 5, pp. 2565-2568.
18. Paquet P., Pierard G.E. Interleukin-6 and the skin. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 1996, Vol. 109, no. 4, pp. 308-317.
19. Peng G., Mu Z., Cui L., Liu P., Wang Y., Wu W., Han X. Anti-IL-33 antibody has a therapeutic effect in an atopic dermatitis murine model induced by 2, 4-dinitrochlorobenzene. *Inflammation*, 2018, Vol. 41, no. 1, pp. 154-163.
20. Strzepa A., Gurski C.J., Dittel L.J., Szczepanik M., Pritchard K.A. Jr., Dittel B.N. Neutrophil-derived myeloperoxidase facilitates both the induction and elicitation phases of contact hypersensitivity. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, pp. 608871. doi: 10.3389/fimmu.2020.608871.
21. Tan C.H., Rasool S., Johnston G. A. Contact dermatitis: allergic and irritant. *Clin. Dermatol.*, 2014, Vol. 32, no. 1, pp. 116-124.
22. Wang J., Zhao X., Wan Y.Y. Intricacies of TGF-beta signaling in Treg and Th17 cell biology. *Cell. Mol. Immunol.*, 2023, Vol. 20, no. 9, pp. 1002-1022.
23. Weber F.C., Nemeth T., Csepregi J.Z., Dudeck A., Roers A., Ozsvari B., Oswald E., Puskas L.G., Jakob T., Mocsai A., Martin S.F. Neutrophils are required for both the sensitization and elicitation phase of contact hypersensitivity. *J. Exp. Med.*, 2015, Vol. 212, no. 1, pp. 15-22.
24. Xiao C., Zhu Z., Zhang C., Gao J., Luo Y., Fang H., Qiao H., Li W., Wang G., Fu M. A population of dermal Langerin(+) dendritic cells promote the inflammation in mouse model of atopic dermatitis. *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 13, 981819. doi: 10.3389/fimmu.2022.981819.
25. Xu L., Kitani A., Fuss I., Strober W. Cutting edge: regulatory T cells induce CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ T cells or are self-induced to become Th17 cells in the absence of exogenous TGF-beta. *J. Immunol.*, 2007, Vol. 178, no. 11, pp. 6725-6729.

Авторы:

Горшкова Е.А. — к.б.н., научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов иммунитета; младший научный сотрудник Центра высокоточного редактирования и генетических технологий для биомедицины ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, Москва, Россия

Медведовская А.Д. — лаборант лаборатории молекулярных механизмов иммунитета ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, Москва, Россия

Губернаторова Е.О. — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов иммунитета; научный сотрудник Центра высокоточного редактирования и генетических технологий для биомедицины ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, Москва, Россия

Authors:

Gorshkova E.A., PhD (Biology), Researcher, Laboratory of Molecular Mechanisms of Immunity; Junior Researcher, Center for Precision Genome Editing and Genetic Technologies for Biomedicine, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Medvedovskaya A.D., Laboratory Assistant, Laboratory of Molecular Mechanisms of Immunity, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Gubernatorova E.O., PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Mechanisms of Immunity; Researcher, Center for Precision Genome Editing and Genetic Technologies for Biomedicine, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Поступила 28.12.2024
Отправлена на доработку 10.01.2025
Принята к печати 23.03.2025

Received 28.12.2024
Revision received 10.01.2025
Accepted 23.03.2025

ОСОБЕННОСТИ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К АЛЛЕРГЕННЫМ МОЛЕКУЛАМ СИНАНТРОПНЫХ КЛЕЩЕЙ

Желтикова Т.М.¹, Ахапкина И.Г.¹, Филимонова О.И.², Мокроносова М.А.¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

² ООО МФК «ИНМУНОТЕХ», Москва, Россия

Резюме. В некоторых регионах свыше 85% больных с бронхиальной астмой имеют сенсibilизацию к клещам семейств *Pyroglyphidae*, *Acaridae*, *Glycyphagidae*. Цель — анализ профиля сенсibilизации пациентов с аллергическими заболеваниями к аллергенам клещей семейств *Pyroglyphidae*, *Acaridae*, *Glycyphagidae* и их молекулам. В сыворотках крови 923 пациентов в возрасте от 5 до 58 лет с ранее установленным аллергическим статусом одновременно измеряли общие IgE-аТ к 300 аллергенам (120 цельных экстрактов и 180 молекулярных компонентов), а также общие IgE-аТ при помощи аллергочипа ALEX² (MacroArrayDX (MADx, Austria)). У 26% человек (241 из 923) были обнаружены IgE-аТ к аллергенам синантропных клещей и их молекулам, из них 87% (210 из 240) демонстрировали сенсibilизацию к аллергенам клещей домашней пыли и 60% (145 из 241) — амбарно-зернового комплекса. Наиболее часто выявляли IgE-аТ к одной молекуле клещей (33,3% пациентов). IgE-аТ одновременно к 2-11 молекулам выявляли у 0,9-22,9% пациентов соответственно. Сенсibilизация к комплексу мажорных (Der p 1, 2, 23 и/или Der f 1 и 2) и минорных (Der p 5, 7, 21) аллергенных молекул достигала 36%. Сенсibilизация только к мажорным аллергенам (Der p 1 и/или 2, и/или 23) составляла 25%. Выявлено 67 вариантов профилей (паттернов) сенсibilизации к аллергенам синантропных клещей. Установлено, что частота выявления IgE-аТ к клинически значимым молекулам возросла в 2,4-4,6 раза в течение последних десяти лет.

Ключевые слова: сенсibilизация к клещам домашней пыли, сенсibilизация к клещам амбарного комплекса, *Pyroglyphidae*, *Acaridae*, *Glycyphagidae*

SENSITIZATION TO ALLERGENIC MOLECULES OF SYNANTHROPIC MITES

Zheltikova T.M.^a, Akhapkina I.G.^a, Filimonova O.I.^b, Mokronosova M.A.^a

^a I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

^b JSC INMUNOTECH, Moscow, Russian Federation

Abstract. Over 85% of patients with bronchial asthma are sensitized to mites from the *Pyroglyphidae*, *Acaridae*, *Glycyphagidae* families. The aims of our study were to analyze the sensitization profile of patients

Адрес для переписки:

Желтикова Татьяна Михайловна
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»
105064, Россия, Москва, Малый Казенный пер., 5а.
Тел.: 8 (916) 195-59-86.
E-mail: t-zheltikova@yandex.ru

Address for correspondence:

Tatiana M. Zheltikova
I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera
5a Malý Kazenny Lane
Moscow
105064 Russian Federation
Phone: +7 (916) 195-59-86.
E-mail: t-zheltikova@yandex.ru

Образец цитирования:

Т.М. Желтикова, И.Г. Ахапкина, О.И. Филимонова, М.А. Мокроносова «Особенности сенсibilизации к аллергенным молекулам синантропных клещей» // Медицинская иммунология, 2025. Т. 27, № 3. С. 581-588. doi: 10.15789/1563-0625-STA-3145

© Желтикова Т.М. и соавт., 2025

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

T.M. Zheltikova, I.G. Akhapkina, O.I. Filimonova, M.A. Mokronosova "Sensitization to allergenic molecules of synanthropic mites", *Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya*, 2025, Vol. 27, no. 3, pp. 581-588.
doi: 10.15789/1563-0625-STA-3145

© Zheltikova T.M. et al., 2025

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

DOI: 10.15789/1563-0625-STA-3145

with allergies to allergens of *Pyroglyphidae*, *Acaridae*, *Glycyphagidae* mites and appropriate molecules. Blood serum samples have been taken from 923 patients aged 5 to 58 years with a previously established allergic status, IgE antibodies to 300 allergens (120 whole extracts and 180 molecular components), along with total IgE antibodies being simultaneously measured using allergochip ALEX² (MacroArrayDX (MADx, Austria)). In 26% (241 of 923) of the patients, IgE antibodies to allergens of synanthropic mites and their molecules was detected. 87% (210 of 240) of these subjects exhibited sensitization to allergens of house dust mites (HDM), and 60% (145 of 241), to storage mites (SM). IgE antibodies was most often detected for single molecules of mite origin (33.3% of patients). IgE antibodies was simultaneously detected for 2-11 molecules in 0,9-22,9% of patients, respectively. Sensitization to the complex of major allergens (Der p 1, 2, 23 and/or Der f 1 and 2) and minor allergenic molecules (Der p 5, 7, 21) reached 36%. Sensitization to major allergens only (Der p 1 and/or, 2 and/or 23) was found in 25% of cases. 67 variants of sensitization profiles (patterns) to allergens of synanthropic mites were revealed among patients. The detection frequency of IgE antibodies to clinically significant allergenic molecules has been increased by 2.4-4.6 times over the past ten years.

Keywords: sensitization to house dust mites, sensitization to storage mites, *Pyroglyphidae*, *Acaridae*, *Glycyphagidae*

Введение

Синантропные клещи, заселяющие жилище человека, представлены богатой и разнообразной фауной. С точки зрения аллергологии, наибольший интерес представляют клещи домашней пыли (КДП) семейства *Pyroglyphidae* и амбарно-зернового комплекса (АЗК) семейств *Acaridae* и *Glycyphagidae*. Эти клещи имеют всеветное распространение. В некоторых регионах свыше 85% больных с бронхиальной астмой имеют сенсibilизацию к доминирующим видам КДП *Dermatophagoides pteronyssinus* и/или *D. farinae* [9, 13]. Численность самих клещей в популяции, экспозиция клещевых аллергенов, а также частота выявления пациентов с сенсibilизацией к КДП и их аллергическим молекулам варьирует как в разных климатогеографических регионах, так и по годам.

В середине 60-х гг. XX века голландским профессором Voorhorst R. с сотрудниками и японским исследователем Oshima S. была установлена и доказана причинно-следственная связь между присутствием в домашней пыли клещей семейства *Pyroglyphidae* и аллергическими заболеваниями [11, 18]. В 80-90-е гг. XX века объектом исследования аллергологов становятся и клещи АЗК. Сначала как сенсibilизирующий фактор для работников предприятий по хранению и переработке зерна, а также овощей, фруктов, молочных продуктов и т. д., а затем и как источник аллергенов в жилых помещениях [1]. Аллергия на клещей АЗК была особенно актуальна для России в конце XX века. Это связано с тем, что в 90-е гг. россияне хранили большие запасы круп, овощей и т. д. в непригодных для этого помещениях, что способствовало размножению клещей АЗК [1].

В настоящее время численность КДП и частота их выявления в России по сравнению с 80-90-ми гг. XX века значительно снизилась. Так, если

в конце XX века численность *D. pteronyssinus* в квартирах г. Москвы достигала 14000 экз./г пыли, то в настоящее время она редко превышает 100 экз./г пыли [1]. Клещи АЗК в настоящее время вообще редко встречаются в жилых помещениях многоквартирных домов средней полосы России. Возможно, это связано с социально-экономическими изменениями или многолетней динамикой численности клещей. Главное, что это отражается на сенсibilизации пациентов к клещевым аллергенам.

Цель нашей работы – проанализировать профиль сенсibilизации пациентов с аллергическими заболеваниями к различным аллергическим молекулам КДП и АЗК.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 923 пациента, из них – 535 мужчины (58%) и 388 женщины (42%) в возрасте от 5 до 58 лет, с жалобами на аллергические, клинически значимые, воспроизводимые реакции с диагнозами: atopический дерматит и/или аллергический ринит, и/или бронхиальная астма, atopический фенотип и/или пищевая аллергия. Критерием включения в исследование сывороток крови пациентов были положительные результаты в «Фадиатопе» (Phadiatop, ImmunoCAP), когда концентрация IgE-антител (аТ) в сыворотке крови пациента превышала 0,35 кЕдА/л. Критериями исключения пациентов из исследования были: прием цитостатиков или системных стероидов на момент взятия сыворотки крови.

В сыворотках пациентов с использованием диагностикума – алергочипа ALEX² (MacroArrayDX (MADx, Austria), одномоментно измеряли IgE-аТ к 300 аллергенам (120 цельных экстрактов и 180 молекулярных компонентов), а также общие IgE-аТ. Анализ результатов иммуно-

химической реакции сывороток крови проводили с помощью сканера ImageXplorer. Результаты теста обрабатывали и интерпретировали с помощью аналитического программного обеспечения Raptor (MADx, Wien, Austria). Концентрацию IgE-аТ в сыворотке крови выражали в стандартных количественных единицах – kU_A/L , диапазон измерения ALEX² для специфического IgE составляет 0,3-50 kU_A/L , а для общего IgE – до 12500 kU/L . Положительные значения – концентрация IgE-аТ выше 0,3 kU_A/L . Статистическую обработку количественных данных выполняли с помощью статистических формул программы Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 6.0.

Работа одобрена локальным советом по этике при ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова». Выписка из протокола № 8 от 22 ноября 2022 г.

Результаты

Из 923 пациентов у 26% (241 из 923) были выявлены IgE-аТ к различным клещевым аллергенам и их молекулам. Из 241 пациента у 210 (87%) выявлены IgE-аТ к аллергенным молекулам КДП и у 60% (145 из 241) – к молекулам клещей АЗК. При этом IgE-аТ только к молекулам КДП выявлены у 40% пациентов (96 из 241), а только к молекулам клещей АЗК – у 13% пациента (31 из 241). У 47% пациентов (114 из 241) выявлены IgE-аТ как к молекулам КДП, так и АЗК (рис. 1).

Всего в исследовании были использованы 17 молекул из 6 различных видов клещей. Из них 11 молекул КДП: 9 – *D. pteronyssinus*, 2 – *D. farinae*. У клещей АЗК были использованы всего 6 молекул: 3 молекулы *Blomia tropicalis* и по одной молекуле *Glycyphagus domesticus*, *Lepidoglyphus destructor* и *Tyrophagus putrescentiae*. Все аллергенные молекулы и диапазон их концентраций в сыворотке пациентов представлены в таблице 1.

Наиболее часто, у 42% и 43% пациентов (101 и 103 из 241) IgE-аТ выявляли к аллергенам 2 группы – Der p 2 и Der f 2 (рис. 2). Немного реже, у 32-34% пациентов (77-82 из 241) были обнаружены IgE-аТ к Der p 1, Der f 1 и Lep d 2. IgE-аТ к остальным молекулам КДП и АЗК были зарегистрированы у 13-25% пациентов (31-60 из 241). Наиболее редко, всего у 1% и 3% пациентов (2 и 7 из 241) были выявлены IgE-аТ к Der p 11 и Blo t 21 соответственно (рис. 2).

Наиболее высокая концентрация IgE-аТ зарегистрирована также к аллергенам 2-й группы КДП – Der p 2 и Der f 2. Наиболее низкая – для Der p 11 КДП, а также Blo t 5 и Blo t 21 АЗК (рис. 3). Уровень IgE-аТ ко всем остальным молекулам клещей был статистически достоверно ниже, чем к Der p 2 и Der f 2.

Выявлено 67 вариантов профилей (паттернов) сенсибилизации к аллергенам КДП, в которых IgE-аТ к 11 аллергенным молекулам КДП у различных пациентов были сгруппированы в разных сочетаниях. Наиболее часто выявляли IgE-аТ к какой-либо одной аллергенной молекуле КДП – у 33,3% пациентов (70 из 210) (рис. 4, см. 3-ю стр. обложки). Особый интерес представляют пациенты с IgE-аТ только к Der p 10 – у 19 пациентов (9%). Интерес связан с тем, что Der p 10 является тропомиозином и сенсибилизация к нему служит маркером возможной перекрестной реактивности с другими тропомиозинами, например морепродуктов или гельминтов. Из всех 11 молекул КДП IgE-аТ, помимо Der p 10, наиболее часто были зарегистрированы к Der p 20 и Der p 5 – у 18 (9%) и 16 (8%) пациентов соответственно, тогда как IgE-аТ к другим молекулам КДП выявлены всего у 1-6 пациентов.

IgE-аТ к двум аллергенным молекулам выявлены у 48 пациентов (22,9%) (рис. 4, см. 3-ю стр. обложки). Наиболее часто у 22 пациентов (10%) выявляли IgE-аТ к двум аллергенным молекулам 2-й группы Der p 2 и Der f 2. IgE-аТ к другим сочетаниям двух молекул выявляли у 1-9 пациентов.

IgE-аТ к 3-5 аллергенным молекулам выявлены у 20-23 пациентов (9,5-11%) (рис. 4, см. 3-ю стр. обложки). Наиболее часто, у 12 пациентов были выявлены IgE-аТ одновременно к четырем молекулам КДП Der p 1 и 2, Der f 1 и 2. У 11 пациентов были также выявлены IgE-аТ одновременно к пяти молекулам КДП Der p 1 и 2, Der f 1 и 2, а также Der p 23.

IgE-аТ к 6-9 аллергенным молекулам выявлены у 6-8 пациентов (2,9-3,8%) (рис. 4, см. 3-ю стр.

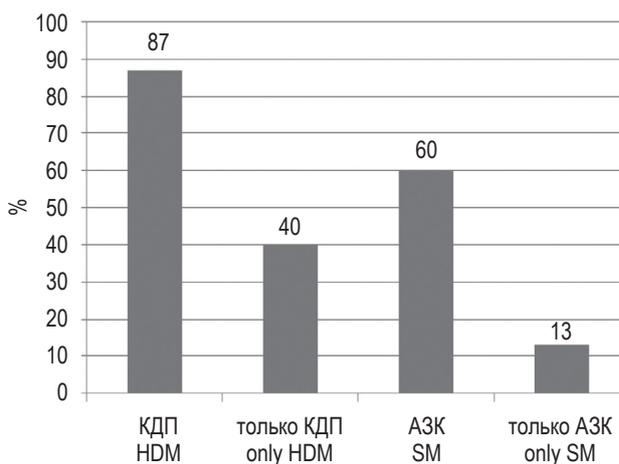


Рисунок 1. Частота выявления (%) IgE-аТ к аллергенам различных клещей у пациентов с сенсибилизацией к синантропным клещам (n = 241)

Figure 1. Frequency (%) of IgE antibodies to allergens of mites in patients with sensitization to synanthropic mites (n = 241)

ТАБЛИЦА 1. АЛЛЕРГЕННЫЕ МОЛЕКУЛЫ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ КЛЕЩЕЙ И ИХ КОНЦЕНТРАЦИЯ

TABLE 1. ALLERGENIC MOLECULES OF DIFFERENT MITES SPECIES AND THEIR CONCENTRATION

Виды клещей Species of mites	Молекулы аллергенов Allergen molecules (Allergen Nomenclature, http://allergen.org/search.php)	Средняя концентрация IgE-аТ (кU _A /L) Average concentration IgE antibodies (kU _A /L)	Концентрация IgE-аТ (кU _A /L), min-max Concentration IgE antibodies (kU _A /L), min-max
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	Der p 1	4,15	0,30-45,96
	Der p 2	9,62	0,30-53,38
	Der p 5	2,28	0,3-46,8
	Der p 7	0,94	0,30-45,65
	Der p 10	1,05	0,30-38,79
	Der p 11	0,07	0,30-1,54
	Der p 20	2,4	0,30-47,31
	Der p 21	2,53	0,30-50,71
<i>D. farinae</i>	Der f 1	4,8	0,30-51,79
	Der f 2	10,52	0,30-52,64
<i>Blomia tropicalis</i>	Blo t 5,	0,37	0,30-10,02
	Blo t 10,	0,99	0,30-40,25
	Blo t 21	0,14	0,30-14,65
<i>Glycyphagus domesticus</i>	Gly d 2	1,12	0,3-44,5
<i>Lepidoglyphus destructor</i>	Lep d 2	2,05	0,30-44,81
<i>Tyrophagus putrescentiae</i>	Tyr p 2	0,28	0,30-19,11

обложки). Как правило, на каждое сочетание различных молекул IgE-аТ выявляли не более, чем у 1-2 пациентов. IgE-аТ одновременно ко всем 11 аллергическим молекулам выявлены только у 2 пациентов (0,9%) (рис. 4, см. 3-ю стр. обложки).

Уровень изученности клинического значения IgE-аТ к различным молекулам клещевых аллергенов значительно варьирует. Наиболее хорошо изучено клиническое значение некоторых молекул КДП [4, 6, 9, 16]. Клиническое значение

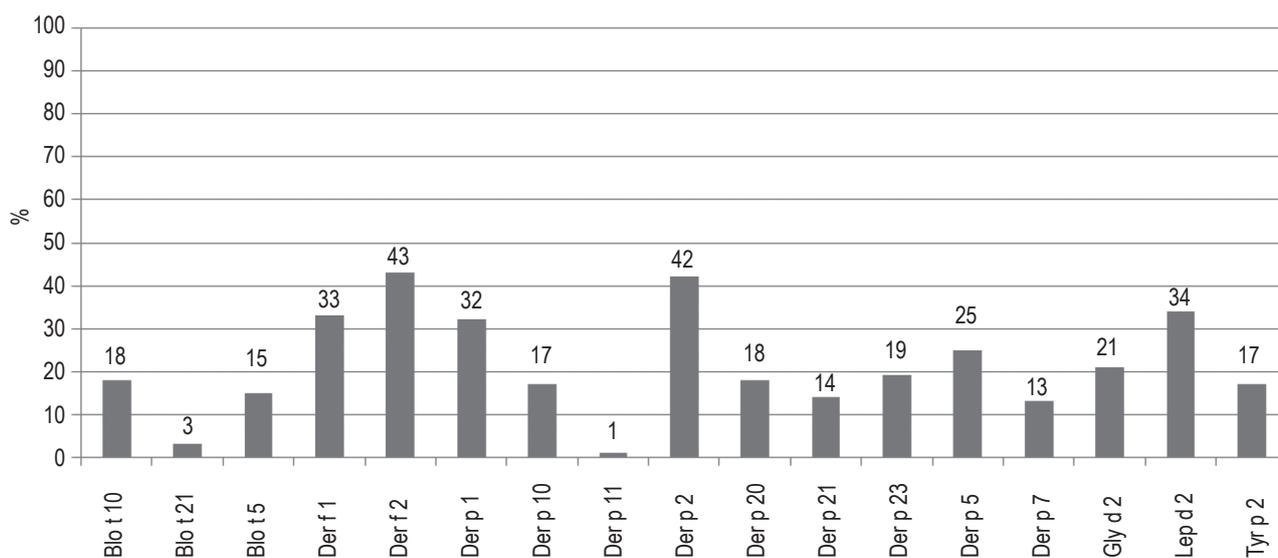


Рисунок 2. Частота выявления (%) IgE-аТ к различным аллергическим молекулам синантропных клещей (n = 241)

Figure 2. Frequency (%) of IgE antibodies to allergenic molecules of synanthropic mites (n = 241)

IgE-аТ к молекулам АЗК изучено меньше. Из 11 использованных нами молекул КДП 5 принято считать клинически значимыми, мажорными. Это – Der p 1, 2, 23 и Der f 1 и 2. Условно относим их к группе А, как это было сделано в немецком мультицентровом исследовании MAS (German Multicenter Allergy Study) [13]. Der p 5, 7, 21 – обладают средне выраженной аллергенной активностью (группа В), а Der p 11, 20 – минорные аллергены (группа С). Все 67 паттернов сенсибилизации пациентов сгруппировали в 8 групп: А, В, С, АВ, ВС, АС, АВС и Der p 10. Диагностирование конкретного типа профиля сенсибилизации у пациента позволяет правильно выбрать вариант терапии, препарат для АСИТ, а также имеет значение для прогнозирования тяжести течения заболевания пациента в дальнейшем.

Среди обследованных пациентов наиболее часто выявляли IgE-аТ к молекулам группы АВ: Der p 1, 2, 23 и/или Der f 1 и 2 в сочетании с Der p 5, 7, 21, которая достигала 36%. Сенсибилизация к молекулам группы А (Der p 1 и/или 2, и/или 23) составляла 25%. Тогда как выявление других паттернов сенсибилизации было значительно реже и варьировало от 1% до 12% (рис. 5, см. 3-ю стр. обложки).

Профиль сенсибилизации пациентов имеет как географические, так и временные (многолетняя динамика) особенности [3, 12, 15]. При сравнительном анализе профилей сенсибилизации пациентов на аллергенные компоненты КДП, полученных нами в 2012-2015 гг. и в 2020-2022 гг. у пациентов средней полосы России, преимущественно г. Москвы и Московской области, установлено, что частота выявления IgE-аТ к клинически значимым молекулам возросла в 2,4-4,6 раза (рис. 6). Было выявлено три вида гиперчувствительности к различным аллергенным компонентам клещей (табл. 2).

При первом – IgE-аТ ответ идет, преимущественно, на мажорные аллергены 1-й и 2-й групп – Der p 1/Der f 1 и/или Der p 2/Der f 2. Этот ответ типичен для пациентов с поражением верхних дыхательных путей, при ранней сенсибилизации к КДП и диагнозом «аллергический ринит». Выявление IgE-аТ к Der p 1/Der p 2/Der p 23 и другим компонентам как КДП, так и АЗК характерно для сенсибилизирующего профиля пациентов с бронхиальной астмой. Таким образом, выявление IgE-аТ к мажорным аллергенам клещей подтверждает высокую вероятность атопического фенотипа астмы и необходимость долгосрочного курса АСИТ. Третий вариант IgE-аТ ответа характерен для пациентов с гиперчувствительностью к тропомиозинам. Таких пациентов выявлено 17% (41 из 241). При этом часто IgE-аТ у этих пациентов выявляли одно-

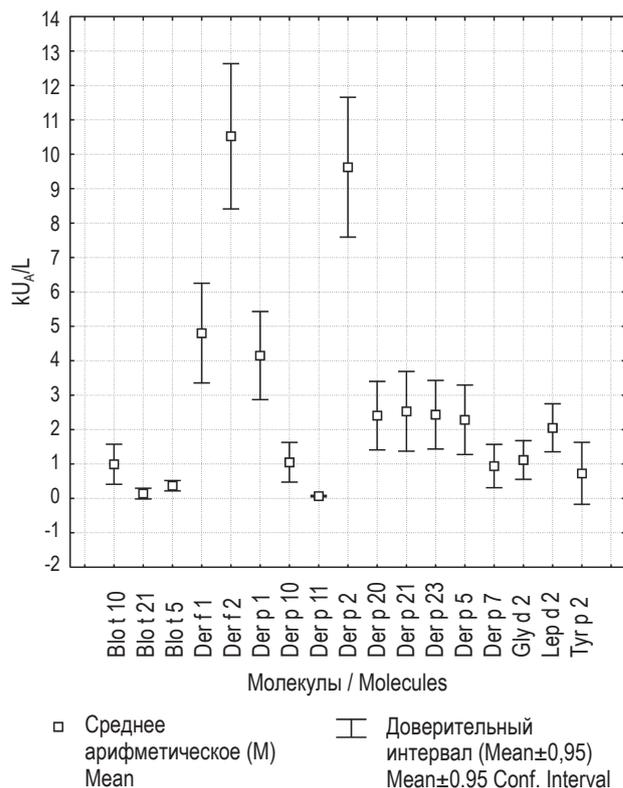


Рисунок 3. Концентрация IgE-аТ к различным аллергенным молекулам клещей (kU_A/L)

Figure 3. Concentration of IgE antibodies to mites allergenic molecules (kU_A/L)

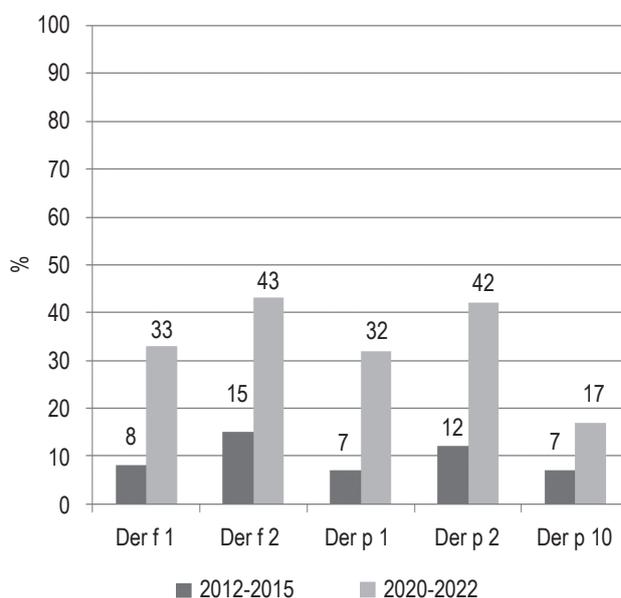


Рисунок 6. Сравнительный анализ частоты выявления (%) IgE-аТ к основным клинически значимым аллергенным молекулам в сыворотках больных с бытовой сенсибилизацией в 2012-2015 гг. (ISAC, n = 60) и в 2020-2022 гг. (ALEX², n = 241)

Figure 6. Analysis of the frequency (%) of IgE antibodies to the major allergens in the sera of patients with HDM sensitization in 2012-2015. (ISAC, n = 60) and in 2020-2022. (ALEX², n = 241)

ТАБЛИЦА 2. КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АЛЛЕРГЕННЫХ МОЛЕКУЛ КЛЕЩЕЙ ДОМАШНЕЙ ПЫЛИ И АМБАРНО-ЗЕРНОВОГО КОМПЛЕКСА

TABLE 2. CLINICAL SIGNIFICANCE OF ALLERGENIC MOLECULES OF HOUSE DUST AND STORAGE MITES

Молекулы аллергенов Allergen molecules	Аллергенная активность Allergenic activity	Диагноз Diagnosis
Der p 1/Der f 1; Der p 2/Der f 2	Мажорные аллергены Major allergens	Аллергический ринит Allergic rhinitis
Der p 1/Der f 1; Der p 2/Der f 2; Der p 23 и др. Der p 1/Der f 1; Der p 2/Der f 2; Der p 23, etc.	Мажорные аллергены и др. Major allergens, etc.	Бронхиальная астма Bronchial asthma
Der p 10, Blot 10	Тропомиозины Tropomyosins	Гиперчувствительность к тропомиозинам Hypersensitivity totropomyosins

ТАБЛИЦА 3. ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ (%) IgE-аТ К РАЗЛИЧНЫМ АЛЛЕРГЕННЫМ МОЛЕКУЛАМ КЛЕЩЕЙ В РАЗНЫХ СТРАНАХ

TABLE 3. FREQUENCY (%) OF IgE ANTIBODIES TO VARIOUS ALLERGENIC MOLECULES OF MITES IN DIFFERENT COUNTRIES

Страны Countries	Der p 1	Der p 2	Der p 5	Der p 7	Der p 10	Der p 11	Der p 20	Der p 21	Der p 23	Авторы Authors
Россия Russia	31,5	41,9	24,5	13,3	17,0	1,2	18,3	13,7	19,1	Наши данные Our data
Европа Europe	75	86		30					73	[10]
Италия Italy			26,4	27,7	6,5	1,3	14,2	30,3		[17]
Испания (о. Тенерифе) Spain (Tenerife)	86,3	95,0	82,5	77,5	6,3	5,0	15,0	65,0	97,5	[7]
Германия Germany	61,3	77,0	37,2	30,9		22,0		22,5	50,8	[14]
США USA	72	77		22					60	[10]
Канада Canada	61	82		15					46	[10]
Китай China	94,8	77,6	17,7	34,6	12,2				62,5	[19]
Южная Африка South Africa	80	70		56					85	[10]

временно как к Der p 10, так и Blot 10. АСИТ для таких пациентов малоэффективна [2, 5, 8].

Обсуждение

Таким образом, особенностями сенсibilизации к аллергенам синантропных клещей у пациентов средней полосы России, по сравнению с другими странами и регионами, были невысокая встречаемость клещевой сенсibilизации 26%. Более низкая частота выявления IgE-аТ к аллергенам 1-й, 2-й, 21-й и 23-й групп КДП, немного более высокая – к молекулам 20-й группы, а к аллергенам остальных групп (4, 6, 7) – сопоставимая

с некоторыми странами и регионами (табл. 3). Так, частота выявления IgE-аТ к аллергенным молекулам 5-й группы (Der p 5) в России сопоставима с Италией, но значительно ниже, чем в Испании (о. Тенерифе); к аллергенам 7-й группы (Der p 7) – сопоставима с Канадой и значительно ниже, чем в ЮАР и Испании (о. Тенерифе), где Der p 5 и Der p 7 проявили себя как мажорные аллергены [7, 10, 17, 19].

Нами выявлена еще одна особенность сенсibilизации к аллергенам КДП и АЗК. Эта особенность заключалась в том, что наиболее часто пациенты имели IgE-аТ к одной аллергенной молекуле – у 33,3%, у 22,9% выявлены IgE-аТ к

двум молекулам; к 3-5 молекулам IgE-аТ выявляли у 9,5-11% пациентов. IgE-аТ к другим сочетаниям аллергенных молекул (6-9 и 11) выявляли еще реже – у 0,9-3,8% пациентов. В немецком мультицентровом исследовании MAS (German Multicenter Allergy Study) при исследовании 199 сывороток с помощью мультиплексной диагностики было выявлено 48 различных паттернов сенсибилизации. При этом 27 (56,3%) из них, как и в нашем исследовании, были мономолекулярными: Der p 2 (n = 15), Der p 23 (n = 7), Der p 1 (n = 4) и Der p 5 (n = 1) [14]. Тогда как, например, особенностью профиля сенсибилизации у пациентов с о. Тенерифе (Испания) было наиболее частое выявление IgE-аТ сразу к 6 молекулам клещей Der p 1, Der p 2, Der p 5, Der p 7, Der p 21, Der p 23. Такое сочетание было выявлено у 36,3% пациентов (29 из 80). IgE-аТ к другим сочетаниям аллергенных молекул – 1-5, 7, 8 – выявляли у 1,25-6,25% пациентов [7]. Однако наиболее высокие концентрации IgE-аТ в сыворотках крови как у российских пациентов, так и пациентов некоторых других стран Европы (Испания, Германия) были выявлены к Der p 2 [7, 14, 17].

Заключение

Выявлены особенности сенсибилизации пациентов средней полосы России к аллергенным

молекулам синантропных клещей (КДП и АЗК). На фоне снижения частоты выявления сенсибилизации (до 26% по сравнению с 55-59% в 1989-1991 гг.) происходит нарастание частоты выявления и концентрации IgE-аТ к некоторым аллергенным молекулам клещей. Наиболее часто выявляют IgE-аТ к аллергенам 2-й группы (Der p 2, Der f 2, Lep d 2) и несколько реже – к аллергенам 1-й группы (Der p 1, Der f 1). Однако это все равно ниже, чем в ряде стран Европы, Азии, Америки. Среди обследованных пациентов наиболее часто выявляли IgE-аТ к сочетанию мажорных (Der p 1, 2, 23 и/или Der f 1 и 2) и минорных (Der p 5, 7, 21) аллергенов, которая достигала 36%. Сенсибилизация только к мажорным аллергенам (Der p 1 и/или 2, и/или 23) была реже и составляла 25%, тогда как выявление других паттернов сенсибилизации варьировало от 5% до 12%. Все это также является особенностью сенсибилизации к клещевым аллергенам у наших пациентов.

Таким образом, диагностирование конкретного типа паттерна сенсибилизации у пациента позволяет облегчить поиск причинного аллергена, правильно подобрать вариант терапии, препарат для АСИТ, а также имеет значение для прогнозирования тяжести течения заболевания пациента в дальнейшем.

Список литературы / References

1. Желтикова Т.М., Антропова А.Б., Мокроносова М.А. Многолетняя динамика акарокомплекса домашней пыли и структуры сенсибилизации к бытовым аллергенам у атопических больных // Иммунология, 2016. Т. 1. С. 25-28. [Zheltikova T.M., Antropova A.B., Mokronosova M.A. Long-term dynamics of the acarocomplex of house dust and the structure of sensitization to domestic allergens in atopic patients. *Immunologiya = Immunologiya*, 2016, Vol. 1, pp. 25-28. (In Russ.)]
2. Ansotegui I., Melioli G., Canonica G., Gómez R., Jensen-Jarolim E., Ebisawa M., Luengo O., Caraballo L., Passalacqua G., Poulsen L.K., Savi E., Zuberbier T., Villa E., Oppenheimer J., Asero R., Bernstein J., Bousquet J., Cardona V., Cox L., Demoly P., Ferreira F., Bianchi P.G., Diaz S.G., Jakob T., Tanno L.K., Kleine-Tebbe J., Levin M., Bryan Martin, Matricardi P.M., Ortega O.P.M., Almeida M.M., Nunes C., Martell J.A.O., Renz H., Filho N.R., Rouadi P., Ruiba A., Sampson H., Borges M.S., Scala E., Schmid-Grendelmeier P., Senna G.-E., Sisul J.C., Tang M.L., Valenta R., van Hage M., Wong G.W., Yáñez A. WAO – ARIA – GA² LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@): Update 2020. *World Allergy Organ. J.*, 2020, Vol. 13, no. 2, 100091. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100091.
3. Bousquet P.-J., Chinn S., Janson C., Kogevinas M., Burney P., Jarvis D. Geographical variation in the prevalence of positive skin tests to environmental aeroallergens in the European. Community Respiratory Health Survey I. *Allergy*, 2007, Vol. 62, pp. 301-309.
4. Calderón M.A., Linneberg A., Kleine-Tebbe J., de Blay F., de Rojas D.H.F., Virchow J.C., Demoly P. Respiratory allergy caused by house dust mites: what do we really know? *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2015, no. 136, pp. 38-48.
5. Canonica G., Ansotegui I., Pawankar R., Schmid-Grendelmeier P., van Hage M., Baena-Cagnani C., Melioli G., Nunes C., Passalacqua G., Rosenwasser L., Sampson H., Joaquin Sastre J., Bousquet J., Zuberbier T.; WAO-ARIA-GA²LEN Task Force: Allen K., Asero R., Bohle B., Cox L., de Blay F., Ebisawa M., Maximiliano-Gomez R., Gonzalez-Diaz S., Haahtela T., Holgate S., Jakob T., Larche M., Matricardi P.M., Oppenheimer J., Poulsen L.K., Renz H.E., Rothenberg N.R.M., Sanchez-Borges M., Scala E., Valenta R. WAO – ARIA – GA² LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ. J.*, 2013, Vol. 6, no. 1, 17. doi: 10.1186/1939-4551-6-17.
6. Cao H., Liu Z. Clinical significance of dust mite allergens. *Mol. Biol. Rep.*, 2020, Vol. 7, no. 8, pp. 6239-6246.

7. González-Pérez R., Poza-Guedes P., Pineda F., Castillo M., Sánchez-Machín I. House Dust Mite Precision Allergy Molecular Diagnosis (PAMD@) in the Th2-prone Atopic Dermatitis Endotype. *Life (Basel)*, 2021, Vol. 11, no. 12, 1418. doi: 10.3390/life11121418.
8. Matricardi P., Kleine-Tebbe J., Hoffmann H., Valenta R., Hilger C., Hofmaier S., Aalberse R.C., Agache I., Asero R., Ballmer-Weber B., Barber D., Beyer K., Biedermann T., Bilò M.B., Blank S., Bohle B., Bosshard P.P., Breiteneder H., Brough H.A., Caraballo L., Caubet J.C., Cramer R., Davies J.M., Douladiris N., Ebisawa M., Eigenmann P.A., Fernandez-Rivas M., Ferreira F., Gadermaier G., Glatz M., Hamilton R.G., Hawranek T., Hellings P., Hoffmann-Sommergruber K., Jakob T., Jappe U., Jutel M., Kamath S.D., Knol E.F., Korosec P., Kuehn A., Lack G., Lopata A.L., Mäkelä M., Morisset M., Niederberger V., Nowak-Węgrzyn A.H., Papadopoulos N.G., Pastorello E.A., Pauli G., Platts-Mills T., Posa D., Poulsen L.K., Raulf M., Sastre J., Scala E., Schmid J.M., Schmid-Grendelmeier P., van Hage M., van Ree R., Vieths S., Weber R., Wickman M., Muraro A., Ollert M. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2016, Vol. 27, Suppl. 23, pp. 1-250. doi: 10.1111/pai.12563.
9. Miller J. The role of dust mites in allergy. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2019, Vol. 57, pp. 312-329.
10. Muddaluru V., Valenta R., Vrtala S., Schleiderer T., Hindley J., Hickey P., Larché M., Tonti E. Comparison of house dust mite sensitization profiles in allergic adults from Canada, Europe, South Africa and USA. *Allergy*, 2021, Vol. 76, no. 7, pp. 2177-2188.
11. Oshima S., Sugita K. Life history of *D. farinae* (Acarina: Epidermoptidae). *Bull. Yokohama. Munic. Inst. Publ. Health*, 1966, Vol. 4, pp. 66-69.
12. Pinheiro C.S., Silva E.S., Belitardo E.M.M.A., Pacheco L.G.C., Aguiar E.R.G.R., Alcantara-Neves N.M., Gadermaier G., Ferreira F. En route to personalized medicine: uncovering distinct IgE reactivity pattern to house dust mite components in Brazilian and Austrian allergic patients. *Clin. Transl. Allergy*, 2021, Vol. 11, no. 1. e12004. doi: 10.1002/ctt2.12004.
13. Pollart S., Platts-Mills T. Mites and mite allergy as risk factors for asthma. *Ann. Allergy*, 1989, Vol. 63, no. 5, pp. 364-365.
14. Posa D., Perna S., Resch Y., Lupinek C., Panetta V., Hofmaier S., Rohrbach A., Hatzler L., Grabenhenrich L., Tsilochristou O., Chen K.W., Bauer C.P., Hoffman U., Forster J., Zepp F., Schuster A., Wahn U., Keil T., Lau S., Susanne Vrtala S., Valenta R., Matricardi P.M. Evolution and predictive value of IgE responses toward a comprehensive panel of house dust mite allergens during the first 2 decades of life. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2017, Vol. 139, no. 2, pp. 541-549.e8.
15. Romero-Sánchez L., Otero A., González-Rivas M., Lojo S., González-Quintela A., Vidal C. Der p 23 sensitization in patients with house dust mite respiratory allergy. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.*, 2024, Vol. 56, no. 2, pp. 79-85.
16. Thomas W. Hierarchy and molecular properties of dust mite allergens. *Allergol. Int.*, 2015, Vol. 64, pp. 304-311.
17. Villalta D., Scala E., Asero R., Da Re M., Conte M., Buzzulini F. Evaluation and predictive value of IgE responses toward a comprehensive panel of house dust mite allergens using a new multiplex assay: a real-life experience on an Italian population. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.*, 2022, Vol. 54, no. 3, pp. 117-122.
18. Voorhorst R., Spieksma-Boezeman M., Spieksma F. Is a mite (*Dermatophagoides* sp.) the producer of the housedust allergen? *Allerg Asthma (Leipz)*, 1964, Vol. 10, no. 6, pp. 329-334.
19. Zou X., Hu H., Huang Z., Liao C., Huang L., Luo W., Jiang M., Sun B. Serum levels of specific immunoglobulin E to *Dermatophagoides pteronyssinus* allergen components in patients with allergic rhinitis or/and asthma. *Allergy Asthma Proc.*, 2021, 1, Vol. 42, no. 1, pp. e40-e46.

Авторы:

Желтикова Т.М. — д.б.н., заведующая лабораторией аллергодиагностики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

Ахапкина И.Г. — к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории аллергодиагностики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

Филимонова О.И. — директор по маркетингу направления «молекулярная диагностика», ООО МФК «ИНМУНОТЕХ», Москва, Россия

Мокроносова М.А. — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории аллергодиагностики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

Authors:

Zheltikova T.M., PhD, MD (Biology), Head of the Allergy Diagnostics Laboratory, I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

Akhapkina I.G., PhD (Biology), Leading Researcher, Allergy Diagnostics Laboratory, I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

Filimonova O.I., Chief Marketing Officer, JSC INMUNOTECH, Moscow, Russian Federation

Mokronosova M.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Leading Researcher, Allergy Diagnostics Laboratory, I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

Поступила 19.11.2024

Отправлена на доработку 22.11.2024

Принята к печати 23.03.2025

Received 19.11.2024

Revision received 22.11.2024

Accepted 23.03.2025

ОЦЕНКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ В ИНДУЦИРОВАННОЙ МОКРОТЕ У ДЕТЕЙ С ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Туровская А.А.¹, Костина Е.М.¹, Левашова О.А.¹, Молотилов Б.А.¹,
Орлова Е.А.¹, Трушина Е.Ю.¹, Соколов С.А.²

¹ Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Пенза, Россия

² ГБУЗ «Клиническая больница № 4», г. Пенза, Россия

Резюме. Тяжелая бронхиальная астма у детей – актуальная проблема современности, в связи с высоким риском тяжелых и/или частых обострений, снижением качества жизни пациентов и их семьи, а также существенными расходами социально-экономических и медицинских ресурсов. Персонализированная медицина диктует необходимость поиска специфических объективных показателей тяжести бронхиальной астмы у детей. Биомаркеры, характеризующие воспалительный процесс, могут служить индикаторами степени тяжести бронхиальной астмы. Цель исследования – изучить уровни продукции сурфактантного белка А (SpA), белка клеток Клара (БКК), интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-6 (IL-6) и трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) в индуцированной мокроте у детей с бронхиальной астмой тяжелой степени тяжести. В исследовании приняли участие 70 детей. Больные были разделены на группы: 1-я группа – бронхиальная астма тяжелой степени тяжести ($n = 24$), 2-я группа сравнения – бронхиальная астма легкой степени тяжести ($n = 26$). Контрольную группу составили 20 здоровых детей – 3-я группа. Сбор индуцированной мокроты выполняли по стандартной методике. Концентрацию пневмопротеинов и цитокинов определяли в индуцированной мокроте методом иммуноферментного анализа. В группе пациентов с тяжелой бронхиальной астмой выявлено статистически достоверное повышение концентрации SpA, БКК, IL-6 и TGF- $\beta 1$ в индуцированной мокроте, но достоверно значимое снижение уровня IL-4 в сравнении с группами сравнения и контроля (критерий Краскела–Уоллиса, $p < 0,05$). Обнаружены сильные положительные корреляционные связи показателей со степенью тяжести бронхиальной астмы: SpA (коэффициент Спирмена, $r = 0,893814$, $p < 0,05$), IL-6 ($r = 0,827230$, $p < 0,05$) и TGF- $\beta 1$ ($r = 0,886062$, $p < 0,05$). Выявлены умеренные прямые корреляционные связи между продукцией SpA и IL-6 ($r = 0,717138$, $p < 0,05$), между уровнем SpA и TGF- $\beta 1$ ($r = 0,850716$, $p < 0,05$), а также между концентрацией IL-6

Адрес для переписки:

Туровская Алина Андреевна
Пензенский институт усовершенствования врачей
440060, Россия, г. Пенза, ул. Стасова, 8а.
Тел.: 8 (963) 111-58-22.
E-mail: alinaziboreva@yandex.ru

Address for correspondence:

Alina A. Turovskaya
Penza Institute for Postgraduate Medical Education
8a Stasov St
Penza
440060 Russian Federation
Phone: +7 (963) 111-58-22.
E-mail: alinaziboreva@yandex.ru

Образец цитирования:

А.А. Туровская, Е.М. Костина, О.А. Левашова, Б.А. Молотилов, Е.А. Орлова, Е.Ю. Трушина, С.А. Соколов «Оценка иммунологических параметров в индуцированной мокроте у детей с тяжелой бронхиальной астмой» // Медицинская иммунология, 2025. Т. 27, № 3. С. 589-602.
doi: 10.15789/1563-0625-AOI-3163

© Туровская А.А. и соавт., 2025
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

A.A. Turovskaya, E.M. Kostina, O.A. Levashova, B.A. Molotilov, E.A. Orlova, E.Yu. Trushina, S.A. Sokolov. "Assessment of immunological parameters in induced sputum in children with severe bronchial asthma", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2025, Vol. 27, no. 3, pp. 589-602.
doi: 10.15789/1563-0625-AOI-3163

© Turovskaya A.A. et al., 2025
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-AOI-3163

и TGF- β 1 ($r = 0,707546$, $p < 0,05$). Изученные пневмопротеины и цитокины отражают выраженность воспалительного процесса респираторного тракта у детей с бронхиальной астмой. Полученные данные продукции цитокинов IL-4 и IL-6 в группе тяжелой бронхиальной астмы демонстрируют участие других видов иммунного ответа в рамках аллергического воспаления. Обнаруженные корреляционные связи указывают на совместное действие SpA и цитокинов в рамках аллергического воспаления и его интенсивность. Исследованные иммунологические параметры могут служить биомаркерами тяжести бронхиальной астмы у детей.

Ключевые слова: сурфактантный белок А, белок клеток Клара, пневмопротеины, IL-4, IL-6, TGF- β 1, индуцированная мокрота, дети, бронхиальная астма

ASSESSMENT OF IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN INDUCED SPUTUM IN CHILDREN WITH SEVERE BRONCHIAL ASTHMA

Turovskaya A.A.^a, Kostina E.M.^a, Levashova O.A.^a, Molotilov B.A.^a,
Orlova E.A.^a, Trushina E.Yu.^a, Sokolov S.A.^b

^a Penza Institute for Postgraduate Medical Education, a branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russian Federation

^b City Clinical Hospital No. 4, Penza, Russian Federation

Abstract. Severe bronchial asthma in children is an actual current problem, due to high risk of severe and/or frequent exacerbations, decreased quality of life in patients and their families, as well as significant costs of socio-economic and medical resources. Personalized medicine suggests the need to search for specific objective indexes of the bronchial asthma severity in children. Biomarkers characterizing the inflammatory process may serve as indexes of the bronchial asthma severity. Aim of the study was to examine the amounts of surfactant protein A (SpA), Clara cell protein (CCP), interleukin-4 (IL-4), interleukin-6 (IL-6) and transforming growth factor β 1 (TGF- β 1) in induced sputum in children with severe bronchial asthma. 70 children took part in the study. The patients were grouped as follows: group 1, severe bronchial asthma ($n = 24$); comparison group 2 with mild bronchial asthma ($n = 26$). The control group 3 consisted of 20 healthy children. IS collection was performed according to standard methods. The concentrations of pneumoproteins and cytokines were determined in the induced sputum using ELISA techniques. In the group of patients with severe bronchial asthma, a statistically significant increase of SpA, CCP, IL-6 and TGF- β 1 concentrations in induced sputum and a significant decrease of IL-4 levels was detected, when compared with mild asthma group and healthy persons (Kruskal-Wallis test, $p < 0.05$). Strongly positive correlations have been found between bronchial asthma severity and sputum proteins: for SpA (Spearman quotient $r = 0.893814$, $p < 0.05$); IL-6 ($r = 0.827230$, $p < 0.05$), and TGF- β 1 ($r = 0.886062$, $p < 0.05$). The contents of studied pneumoproteins and cytokines reflect the severity of respiratory inflammatory process in children with bronchial asthma. The data on the IL-4 and IL-6 cytokine production in the group with severe bronchial asthma demonstrate involvement of other immune response types into allergic inflammation. The studied immunological parameters can serve as biomarkers of the asthma severity in children.

Keywords: surfactant protein A, Clara cell protein, pneumoproteins, IL-4, IL-6, TGF- β 1, induced sputum, children, bronchial asthma

Введение

Несмотря на современные достижения аллергологии, бронхиальная астма (БА) тяжелого течения у детей — очевидная реальность. Пациенты с тяжелой бронхиальной астмой (ТБА) заслужи-

вают пристального внимания в связи со значимым снижением качества жизни как детей, так и их семьи. Для данной группы характерен высокий риск тяжелых и/или частых обострений [3, 41]. ТБА требует больших социально-экономических и медицинских ресурсов [28, 30, 40, 41].

На основании литературных данных, среди детей с астмой у 2,3-11,3% пациентов регистрируется тяжелая степень тяжести [30, 36, 38, 40]. В России с 2016 года запущен проект «Общероссийский регистр пациентов с тяжелой бронхиальной астмой», однако данные не отражают статистику в детской популяции по стране в связи с низким уровнем включения пациентов из регионов РФ [6].

У больных БА, принимающих базисную терапию, степень тяжести определяется объемом и дозами противовоспалительных препаратов. На основании клинических рекомендаций МЗ РФ, руководства GINA 2024 ТБА определяется как астма, требующая терапии ступени 4 или 5 [12, 27]. Попытка снижения дозы противовоспалительных препаратов характеризуется потерей контроля над симптомами БА [1, 41].

Персонализированная медицина диктует необходимость поиска специфических объективных показателей тяжести БА у детей. Очевидно соответствие между выраженностью симптомов и тяжестью воспаления респираторного тракта [28]. Поэтому маркеры, характеризующие воспалительный процесс, могут служить индикаторами степени тяжести БА.

Альтернация легочной ткани сопровождается ростом специфических белков – пневмопротеинов. Заслуживают внимания белок системы легочного сурфактанта SpA и белок клеток Клара CC16 (БКК). По данным литературы, концентрация пневмопротеинов коррелирует с интенсивностью воспаления. Потенциал SpA и БКК в качестве биомаркеров тяжести воспаления астмы не раскрыт. SpA активно влияет на воспаление при БА, реализуя иммуномодулирующий, антиаллергический, антиоксидантный эффекты. БКК также обладает противовоспалительным эффектом за счет ингибирования провоспалительных цитокинов и фосфолипазы A2, сдерживает повреждение и фиброзирование респираторного тракта. Оба белка контролируют процессы апоптоза дыхательных путей [2, 4, 13, 14].

Значимая роль в поддержании воспаления отводится цитокинам. Цитокины модулируют иммунный ответ, влияя как на врожденный, так и на адаптивный иммунитет. IL-4 – один из ведущих цитокинов аллергического воспаления. Цитокин стимулирует пролиферацию и обеспечивает функциональную активность Th2-хелперов, регулирует продукцию специфических IgE и IgG4 антител. IL-4 демонстрирует свою противовоспалительную роль и выступает в роли координатора аллергического воспаления [15]. В исследованиях ТБА последних лет подчеркивается роль IL-6.

IL-6 характеризуется провоспалительной активностью, влияя на активность нейтрофилов, моноцитов и дифференцировку лимфоцитов [44]. Отмечено, что у взрослых пациентов, имеющих высокий уровень сывороточного IL-6, наблюдались частые обострения и плохой контроль БА. В отношении детей данные противоречивы [22]. Активное участие в реализации воспаления и ремоделирования бронхов принимает трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$). Установлено, что TGF- $\beta 1$ управляет развитием, гомеостазом, дифференцировкой и гибелью почти всех популяций Т-клеток [17]. Противовоспалительное действие цитокина реализуется за счет подавления секреции провоспалительных цитокинов и активности фагоцитов [21]. Выявлено несколько полиморфизмов гена TGF- $\beta 1$, при которых повышается риск развития БА [35].

Перспективно топическое исследование иммунологических параметров в рамках персистирующего воспаления дыхательных путей. По данным литературы, не проводился интегральный анализ пневмопротеинов и цитокинов в индуцированной мокроте у детей с ТБА.

Цель исследования – изучить уровни сурфактантного белка А (SpA), белка клеток Клара (БКК), интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-6 (IL-6) и трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) в индуцированной мокроте у детей с бронхиальной астмой тяжелой степени тяжести.

Материалы и методы

В исследование было включено 70 детей. Дети были обследованы в период с 2020 по 2023 годы на базе ГБУЗ «Городская детская поликлиника» г. Пенза и Пензенского института усовершенствования врачей – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Группы исследования включали детей в возрасте с 5 до 12 лет с диагнозом аллергическая бронхиальная астма легкой и тяжелой степеней тяжести, персистирующего течения, вне обострения. Диагноз был подтвержден на основании критериев национальных клинических рекомендаций МЗ РФ «Бронхиальная астма» от 2021 года [12] и международного руководства по диагностике и терапии бронхиальной астмы GINA 2021 [42]. Больные были разделены на группы в соответствии со степенью тяжести

БА: 1-я группа – пациенты с БА тяжелой степени тяжести ($n = 24$), 2-я группа сравнения – пациенты с БА легкой степени тяжести ($n = 26$). Контрольная группа включала 20 условно здоровых детей – 3-я группа. Критерии исключения: тяжелые и декомпенсированные соматические, аутоиммунные, онкологические, психические, острые инфекционные заболевания, обострение БА, нежелание участвовать в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ПИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (г. Пенза), протокол заседания № 13 от 20.11.2020 г.

Биологическим материалом для исследования послужила индуцированная мокрота (ИМ). Индукцию мокроты у детей выполняли по общепринятой методике, натошак, после чистки зубов и языка [9]. За сутки перед процедурой сбора ИМ пациентам было рекомендовано отменить препараты базисной терапии с целью исключить их влияние на продукцию изучаемых показателей. Исходное состояние нижних дыхательных путей оценивали на основании аускультации легких и измерения пиковой скорости выдоха (ПСВ). Процесс индукции мокроты включал ингаляцию 5%-ным раствором NaCl через ультразвуковой небулайзер на протяжении 5-30 минут. Длительность ингаляции определялась по возникновению продуктивного кашля. Если ребенок жаловался на одышку, чувство нехватки воздуха, головокружение, плохое самочувствие, ингаляцию незамедлительно прерывали. В случае возникновения продуктивного кашля пациента просили встать, глубоко откашляться и сплюнуть мокроту в контейнер. С целью улучшения отхождения мокроты проводили вибрационный массаж. При появлении жалоб измеряли ПСВ и выполняли аускультацию легких. При снижении нормативного показателя более чем на 20% и/или появлении респираторных симптомов ребенку выполняли ингаляцию сальбутамола (Сальбутамол-МХФП, 100 мкг/доза, Кировская фармацевтическая фабрика АО, Россия) через спейсер по 1-2 вдоха в зависимости от возраста. Динамическое наблюдение до нормализации состояния проводили в течение 1 часа.

Сгусток мокроты считали удовлетворительным для исследования в случае преобладания альвеолярных макрофагов в образце [5]. Для разжижения и разрушения мукополисахаридных компонентов в мокроту добавляли раствор лидазы из расчета 6 ЕД на 1 мл мокроты. Инкубация смеси при 37 °C длилась 4 часа. После центрифугирования при 8000 оборотов/минуту в течение 20 минут получали надосадочную жидкость [10].

Лабораторные исследования выполнены на базе кафедры медицинской микробиологии и лабораторной медицины ПИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (заведующая кафедрой – д.м.н. Долгих Татьяна Ивановна). Концентрацию сурфактантного белка А определяли в ИМ методом ИФА и выражали в пг/мл в соответствии с инструкцией к реактивам «Набор для определения сурфактантного белка А (SPA)» кат. № SEA890Hu фирмы Cloud-Clone Corp. (США). Концентрацию белка клеток Клара определяли в ИМ методом ИФА и выражали в нг/мл в соответствии с инструкцией к реактивам Human Club Cell Protein (CC16) ELISA кат. №RD191022200 фирмы BioVendor (Чешская Республика). Концентрацию TGF- β 1 определяли в ИМ методом ИФА и выражали в пг/мл в соответствии с инструкцией к реактивам Human TGF beta1 Elisa Kit кат. №BMS249/4, производитель Thermo Fisher Scientific (США). Концентрацию цитокинов IL-4 и IL-6 определяли в ИМ методом ИФА и выражали в пг/мл в соответствии с инструкцией к реактивам (наборы «Интерлейкин-4 – ИФА – БЕСТ», «Интерлейкин-6 – ИФА – БЕСТ» фирмы АО «Вектор-Бест», Россия, Новосибирская область).

Ранее исследование пневмопротеинов и цитокинов в ИМ у детей с БА одномоментно не проводилось.

Статистический анализ полученных данных выполнен на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха ($Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})$). Сравнение несвязанных выборок и межгрупповые сравнения проводили при помощи непараметрического критерия Краскела–Уоллиса. С целью поиска взаимосвязей между изучаемыми показателями и степенью тяжести БА у детей выполняли корреляционный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Результаты считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Концентрации изучаемых параметров представлены в таблице 1. Уровни SpA и БКК в ИМ существенно различались в исследуемых группах. Получены статистически значимые различия между пациентами с астмой и здоровыми детьми ($p < 0,05$), а также между группами легкой и тяжелой степеней тяжести БА ($p < 0,05$). В группе тяжелой БА концентрация SpA была в 3,1 раза больше, чем в группе легкой степени тяжести БА

ТАБЛИЦА 1. КОНЦЕНТРАЦИЯ ПНЕВМОПРОТЕИНОВ И ЦИТОКИНОВ В ИНДУЦИРОВАННОЙ МОКРОТЕ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 1. CONCENTRATION OF PNEUMOPROTEINS AND CYTOKINES IN INDUCED SPUTUM IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Показатель Parameter	1-я группа 1 st group	2-я группа 2 nd group	3-я группа 3 rd group	p (критерий Краскела–Уоллиса) Kruskal–Wallis test
	Тяжелая степень тяжести БА Severe bronchial asthma (n = 24)	Легкая степень тяжести БА Mild bronchial asthma (n = 26)	Группа контроля Control group (n = 26)	
SpA, пг/мл SpA, pg/mL	4517,33 (2483,22-5271,54)	1458,37 (745,89-2118,56)	251,08 (179,08-383,25)	0,0000 p _{1,2} = 0,0000 p _{2,3} = 0,0000 p _{1,3} = 0,0000
Белок клеток Клара, нг/мл Clara cell protein, ng/mL	15,90 (15,01-21,99)	14,85 (13,52-16,01)	13,62 (12,71-14,85)	0,0002 p _{1,2} = 0,0169 p _{2,3} = 0,0275 p _{1,3} = 0,0001
IL-4, пг/мл IL-4, pg/mL	2,66 (1,51-6,16)	16,32 (9,88-23,79)	1,27 (0,87-1,91)	0,0000 p _{1,2} = 0,0000 p _{2,3} = 0,0000 p _{1,3} = 0,0027
IL-6, пг/мл IL-6, pg/mL	48,62 (31,92-67,46)	6,11 (1,27-12,03)	1,37 (0,71-2,25)	0,0000 p _{1,2} = 0,0000 p _{2,3} = 0,0033 p _{1,3} = 0,0000
TGF-β1, пг/мл TGF-β1, pg/mL	955,91 (746,05-1464,85)	494,49 (384,10-704,75)	73,73 (45,97-87,36)	0,0000 p _{1,2} = 0,0000 p _{2,3} = 0,0000 p _{1,3} = 0,0000

Примечание. БА – бронхиальная астма, p – уровень значимости, критерий Краскела–Уоллиса.

Note. BA, bronchial asthma; p, significance level, Kruskal–Wallis test.

(рис. 1). Концентрация БКК в ИМ в группе тяжелой степени тяжести БА достоверно выше, чем в группе легкой БА ($p < 0,05$). Продукция пневмопротеинов отражает степень тяжести БА у детей.

У больных БА отмечено статистически значимое повышение уровня IL-6 в ИМ ($p < 0,05$) в сравнении с группой здоровых детей (рис. 2). Продукция IL-6 в группе тяжелой БА была достоверно выше, чем у пациентов с БА легкой степени тяжести ($p < 0,05$). Разница медиан между группами БА составила 42,51 пг/мл. Концентрация IL-6 в ИМ характеризует тяжесть воспалительного процесса респираторного тракта.

Обнаружены существенные различия уровня IL-4 в ИМ в группах детей с БА и в контрольной группе ($p < 0,05$). Интересно, что большая продукция IL-4 в ИМ получена в группе БА легкой степени тяжести и составила 16,32 пг/мл, в то

время как в группе БА тяжелой степени тяжести – 2,66 пг/мл. В ходе межгрупповых сравнений выявлено, что разница уровня IL-4 в ИМ статистически достоверна ($p < 0,05$). Тяжелая БА характеризуется низкой продукцией IL-4 в ИМ, что, возможно, указывает на смещение фокуса на другой тип воспаления.

Уровень TGF-β1 в ИМ в группах детей, страдающих астмой, был достоверно выше аналогичного показателя в контрольной группе ($p < 0,05$) (рис. 3). Получена достоверная разница результатов TGF-β1 в ИМ между группами пациентов легкой и тяжелой БА (494,549 пг/мл и 955,91 пг/мл соответственно) ($p < 0,05$). Представленные результаты, возможно, демонстрируют профибротическую роль TGF-β1 и его вклад в воспаление дыхательных путей при БА у детей.

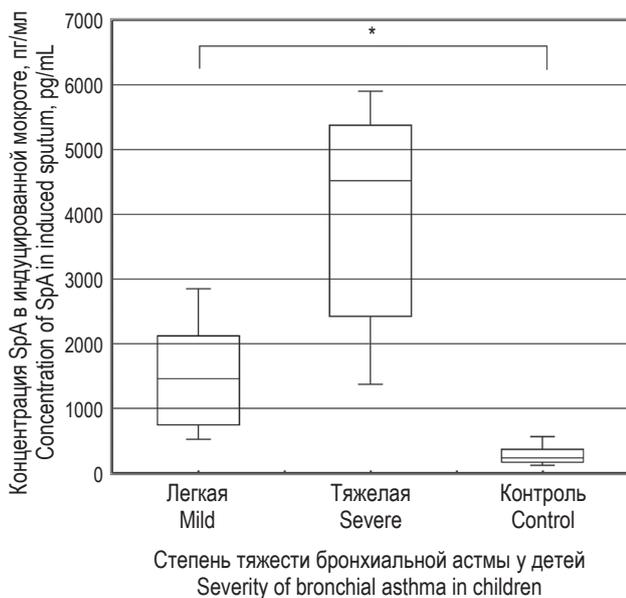


Рисунок 1. Концентрация SpA в индуцированной мокроте у детей с бронхиальной астмой

Примечание. * – различия между группами статистически значимы, $p = 0,0000$ (критерий Краскела – Уоллиса).

Figure 1. Concentration of SpA in induced sputum in children with bronchial asthma

Note. *, differences between groups are statistically significant, $p = 0.0000$ (Kruskal–Wallis test).

Корреляционный анализ с расчетом коэффициента Спирмена представлен в таблице 2. Наиболее сильная прямая корреляционная связь выявлена между концентрацией SpA в ИМ и степенью тяжести БА ($r = 0,893814$, $p < 0,05$). Полученные данные подчеркивают значение SpA в воспалительном процессе при БА у детей.

Обнаружены сильные прямые корреляционные связи между уровнем IL-6 в ИМ и степенью тяжести БА ($r = 0,827230$, $p < 0,05$), а также показателем TGF- β 1 в ИМ и степенью тяжести БА ($r = 0,886062$, $p < 0,05$). Рост изучаемых параметров от легкой к тяжелой степени тяжести БА обусловлен усилением воспалительного процесса in situ.

С целью выявления взаимосвязей между изучаемыми параметрами составлена корреляционная матрица (табл. 3). Выявлены умеренные прямые корреляционные связи между продукцией SpA и IL-6 в ИМ ($r = 0,717138$, $p < 0,05$) (рис. 4), между уровнем SpA и TGF- β 1 ($r = 0,850716$, $p < 0,05$) (рис. 5), а также между концентрацией IL-6 и TGF- β 1 ($r = 0,707546$, $p < 0,05$). Возможно, обнаруженные связи указывают на совместное действие SpA и цитокинов в рамках аллергического воспаления и его интенсивность.

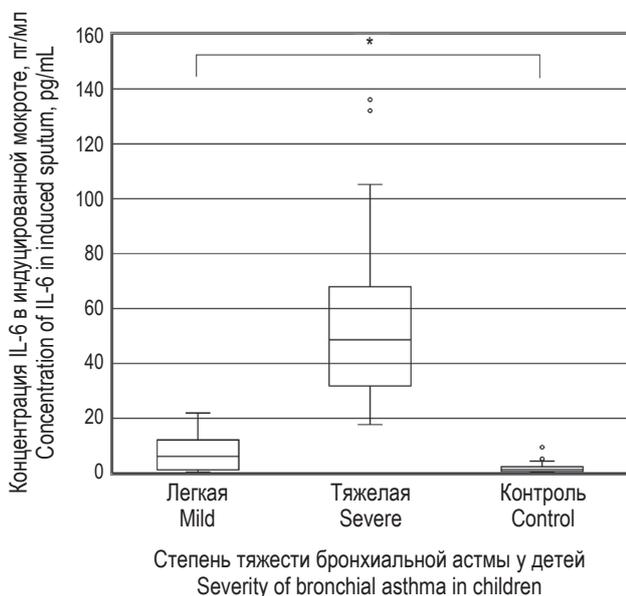


Рисунок 2. Концентрация IL-6 в индуцированной мокроте у детей с бронхиальной астмой

Примечание. См. примечание к рисунку 1.

Figure 2. Concentration of IL-6 in induced sputum in children with bronchial asthma

Note. As for Figure 1.

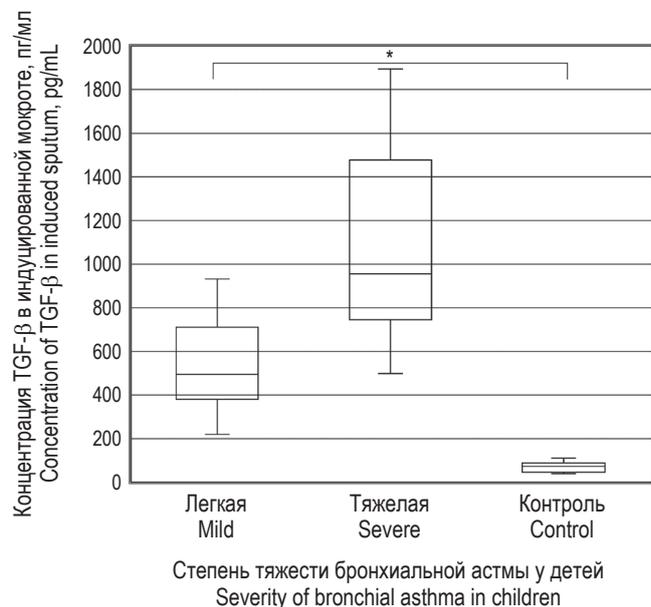


Рисунок 3. Концентрация TGF- β 1 в индуцированной мокроте у детей с бронхиальной астмой

Примечание. См. примечание к рисунку 1.

Figure 3. Concentration of TGF- β 1 in induced sputum in children with bronchial asthma

Note. As for Figure 1.

ТАБЛИЦА 2. КОРЕЛЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ПНЕВМОПРОТЕИНОВ И ЦИТОКИНОВ В ИНДУЦИРОВАННОЙ МОКРОТЕ И СТЕПЕНЬЮ ТЯЖЕСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

TABLE 2. CORRELATION BETWEEN PNEUMOPROTEINS AND CYTOKINES LEVELS IN INDUCED SPUTUM AND THE SEVERITY OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

Показатель Parameter	Корреляция между показателями в индуцированной мокроте и степенью тяжести БА, коэффициент ранговой корреляции Спирмена Correlation between parameters in induced sputum and severity of asthma, Spearman's rank correlation coefficient
SpA, пг/мл SpA, pg/mL	0,893814
Белок клеток Клара, нг/мл Clara cell protein, ng/mL	0,502958
IL-4, пг/мл IL-4, pg/mL	0,196481
IL-6, пг/мл IL-6, pg/mL	0,827230
TGF-β1, пг/мл TGF-β1, pg/mL	0,886062

Примечание. БА – бронхиальная астма.

Note. BA, bronchial asthma.

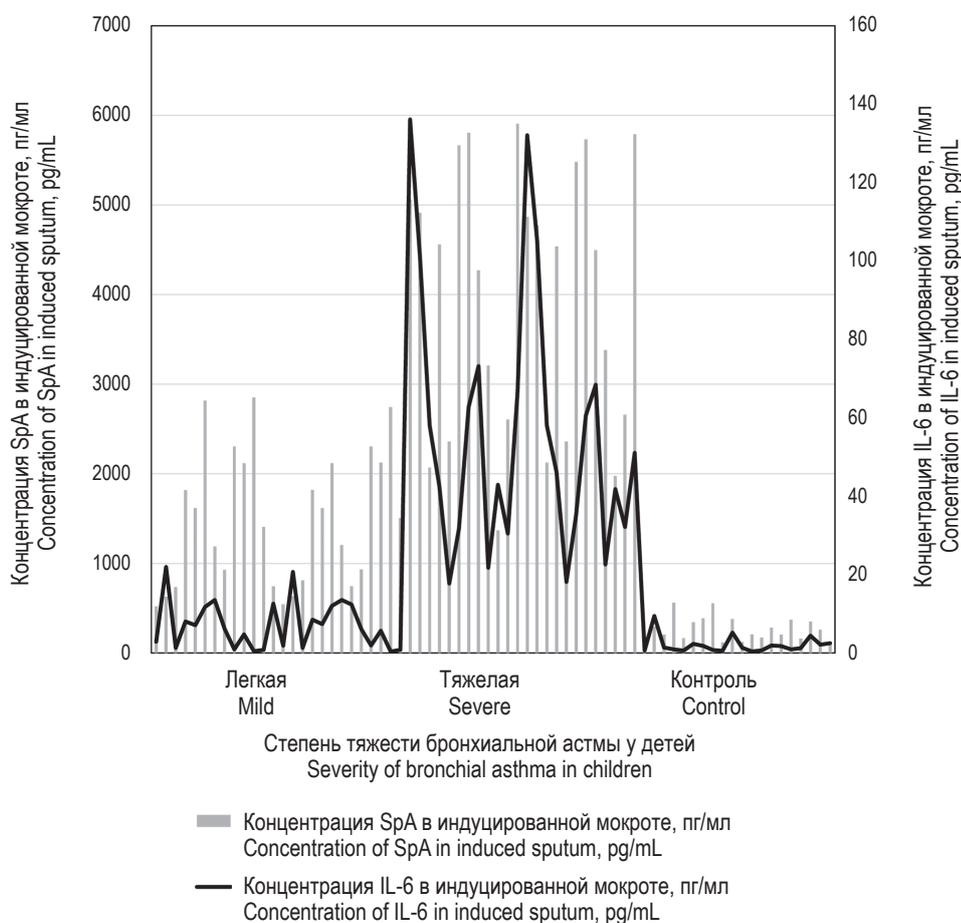


Рисунок 4. Диаграмма корреляции IL-6 и SpA в индуцированной мокроте у детей с бронхиальной астмой

Figure 4. Correlation diagram of IL-6 and SpA in induced sputum in children with bronchial asthma

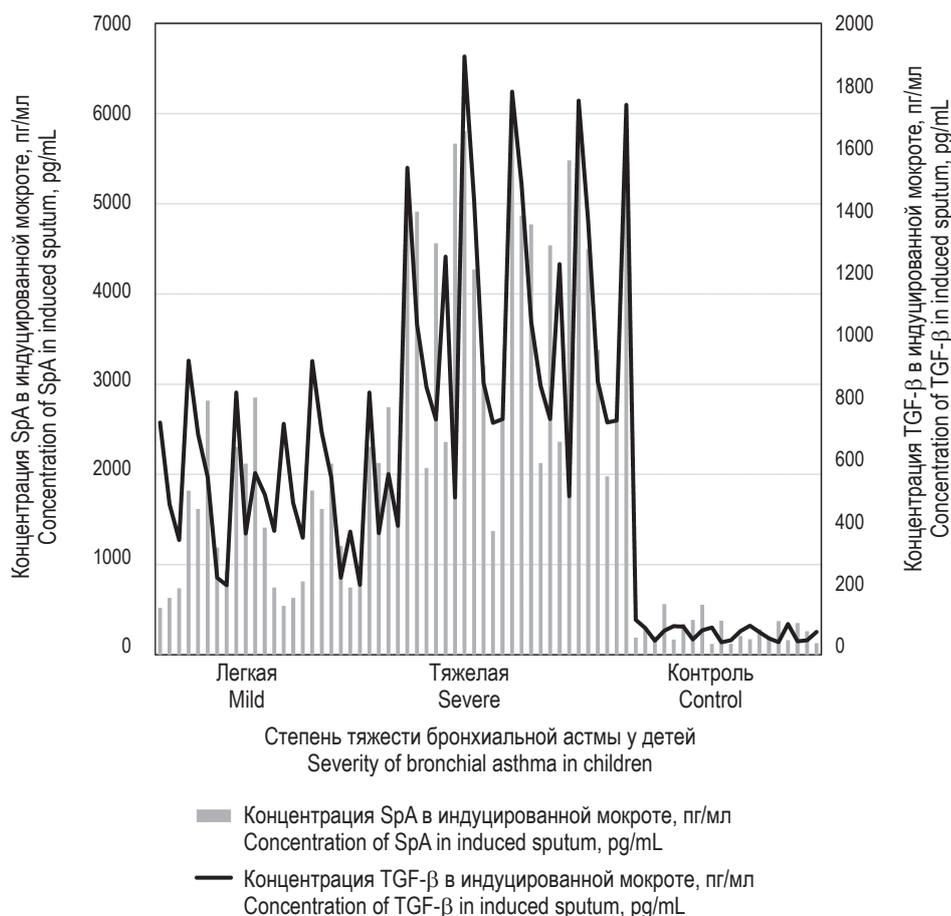


Рисунок 5. Диаграмма корреляции TGF-β1 и SpA в индуцированной мокроте у детей с бронхиальной астмой

Figure 5. Diagram of the correlation between TGF-β1 and SpA in induced sputum in children with bronchial asthma

ТАБЛИЦА 3. КОРРЕЛЯЦИОННАЯ МАТРИЦА МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ПНЕВМОПРОТЕИНОВ И ЦИТОКИНОВ В ИНДУЦИРОВАННОЙ МОКРОТЕ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

TABLE 3. CORRELATION MATRIX BETWEEN PNEUMOPROTEINS AND CYTOKINES LEVELS IN INDUCED SPUTUM IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

	SpA, пг/мл SpA, pg/mL	Белок клеток Клара, нг/мл Clara cell protein, ng/mL	IL-4, пг/мл IL-4, pg/mL	IL-6, пг/мл IL-6, pg/mL	TGF-β1, пг/мл TGF-β-1, pg/mL
SpA, пг/мл SpA, pg/mL	1,000000	0,424792	0,143407	0,717138	0,850716
Белок клеток Клара, нг/мл Clara cell protein, ng/mL	0,424792	1,000000	0,097347	0,439966	0,552268
IL-4, пг/мл IL-4, pg/mL	0,143407	0,097347	1,000000	0,029955	0,238518
IL-6, пг/мл IL-6, pg/mL	0,717138	0,439966	0,029955	1,000000	0,707546
TGF-β1, пг/мл TGF-β1, pg/mL	0,850716	0,552268	0,238518	0,707546	1,000000

Обсуждение

Иммунологические параметры у детей с ТБА недостаточно изучены на сегодняшний день. Последние работы подчеркивают гетерогенность ТБА в детской популяции, которая может быть обусловлена участием различных типов иммунного реагирования. В нашем исследовании в группе детей с БА тяжелой степени тяжести в индуцированной мокроте преобладала продукция ИЛ-6 и наблюдался резкий спад концентрации ИЛ-4. Полученные результаты демонстрируют, что наряду с Т2-профилем воспаления в группе ТБА могут участвовать другие важные факторы патогенеза.

Все больше доказательств, что цитокины имеют как про-, так и противовоспалительный потенциал действия, реализуясь определенным образом в зависимости от условий и влияния иммунных клеток, участвующих в воспалении (эозинофилы, нейтрофилы). Возможно, низкая продукция ИЛ-4 у пациентов с ТБА говорит о сохранении провоспалительной функции, но снижении его проаллергической роли.

В литературе выделяют Т2-high и Т2-low эндотипы ТБА, которые характеризуются разным уровнем продукции Т2-цитокинов [28, 40]. Единичные современные наблюдения демонстрируют детей с ТБА, у которых продукция классических Т2-медиаторов снижена, вместо них преобладают другие цитокины [16, 23]. Х. Huang и соавт. оценивали ИЛ-4 в сыворотке крови у детей с БА при разных степенях тяжести и отметили значимое повышение ИЛ-4 при всех степенях тяжести БА в отличие от группы контроля, однако в группе тяжелой степени тяжести показатель был ниже относительно более легких степеней тяжести [32]. В исследовании Сага J. Bossley и соавт. у детей с ТБА в бронхоальвеолярном лаваже и ИМ не зафиксировано значимой разницы по концентрации ИЛ-4 в сравнении с контрольной группой детей без БА [16]. По мнению авторов, Т2-low эндотип характеризует именно тяжелую астму и свидетельствует о резистентности к глюкокортикоидам [29].

Есть мнение, что ТБА у детей характеризуется отсутствием четкого паттерна Th1 или Th2-типа иммунного реагирования [25]. На наш взгляд, низкий уровень ИЛ-4 в индуцированной мокроте в группе ТБА значимо отражает тяжесть воспаления и сигнализирует об участии других типов иммунного реагирования.

В нашем исследовании выявлено значимое повышение продукции ИЛ-6 в группе ТБА, что характеризует выраженность воспалительного

процесса дыхательных путей. Описано, что ИЛ-6 участвует в поддержании персистирующего воспаления, усиливает продукцию белков острой фазы. Продукция цитокина коррелирует с провоспалительными цитокинами и маркерами ремоделирования [11, 19].

Увеличение концентрации ИЛ-6 и его рецептора ИЛ-6R в индуцированной мокроте выявлено как при легкой степени тяжести БА, так и при тяжелой. Однако именно ТБА характеризуется гиперэкспрессией ИЛ-6 эпителиальными клетками и высокой активностью трансигнального пути активации ИЛ-6 [19, 34, 43]. Таким образом, ИЛ-6 способствует эпителиальной дисфункции, выступая в роли активного фактора воспаления. Выявлена значимая корреляция уровня ИЛ-6 в сыворотке крови у взрослых пациентов и у детей с ТБА с частотой обострений [39]. Однако единственная работа по изучению роли ИЛ-6 у детей с ТБА продемонстрировала отсутствие четкой связи с тяжестью БА и уровнем контроля [33].

В группе ТБА зафиксирован наиболее высокий уровень TGF- β 1. Полученные данные, вероятно, отражают более выраженные процессы деструкции ткани бронхов, ведущие к потере эластичности и фиброзу, что клинически сопровождается потерей обратимости у пациентов с ТБА. Классическое представление о противовоспалительной роли цитокина не объясняет результаты нашего исследования. Некоторые авторы полагают, что цитокин реализует биполярное действие в отношении воспаления в зависимости от условий [35]. Роль TGF- β 1 при БА у детей изучена недостаточно. В работе R. Gagliardo и соавт. у детей с БА легкой и средней степеней тяжести получены достоверно более высокие уровни TGF- β 1 в ИМ, чем у здоровых детей [26]. По результатам И.Н. Гаймоленко и Н.Л. Потаповой, дети с частыми обострениями и неконтролируемым течением БА отличаются значимым повышением продукции сывороточного TGF- β 1. Исследователи получили положительную корреляцию концентрации TGF- β 1 в сыворотке крови со степенью тяжести БА у детей [7, 8].

В группе пациентов с ТБА мы наблюдали наиболее высокие показатели пневмопротеинов. Изучению SpA у людей с БА посвящено мало работ, а их результаты противоречивы [18, 45]. В детской популяции оценка SpA в индуцированной мокроте не проводилась. В нашем исследовании SpA отчетливо коррелирует с тяжестью БА, что отражает интенсивность воспаления дыхательных путей. Описано, что в условиях персистирующего воспаления преобладает функционально менее активная фракция SpA1, образующаяся

под воздействием ферментов и белков эозинофилов [2, 37, 47]. Ослабление противовоспалительной функции SpA, вероятно, способствует компенсаторной гиперпродукции пневмопротеина.

Кроме того, описана модель амбивалентного действия SpA. При взаимодействии углеродного домена SpA с антигеном или клеточным детритом происходит образование комплекса пневмопротеина с CD91 и кальретикулином на клеточной поверхности, что активирует протеинкиназу p38, которая способствует повышенной продукции фактора транскрипции NF-κB. В результате альвеолярные макрофаги продуцируют провоспалительные цитокины [47]. Высокий уровень секреции SpA в группе пациентов с ТБА, вероятно, свидетельствует об активном участии пневмопротеина в модуляции иммунного ответа в условиях персистирующего воспаления при БА.

Исследований БКК так же мало, полученные результаты спорные [20, 24]. Продукция БКК в ИМ у детей не изучалась. Многие авторы рассматривали БКК в качестве маркера хронического повреждения бронхиального эпителия. Помимо этого, БКК подавляет воспаление и предотвращает деструкцию фосфолипидов сурфактантной системы [14, 31]. В нашей работе наиболее высокий уровень БКК зарегистрирован у пациентов группы ТБА, что может говорить о выраженном

деструктивном процессе и противовоспалительной роли пневмопротеина.

Полученные корреляционные связи между показателями SpA, IL-6, TGF-β1 и степенью тяжести БА доказывают, что изучаемые факторы могут влиять друг на друга, взаимодействовать и усиливать воспалительный процесс, что находит отражение в степени тяжести БА. В литературе аналогичных исследований нет.

Выводы

В группе пациентов с ТБА получены высокие уровни продукции SpA, БКК, TGF-β1 и IL-6, но низкая концентрация IL-4. Продукция SpA коррелирует со степенью тяжести БА. Пневмопротеины отражают выраженность воспалительного процесса респираторного тракта. Максимальная концентрация TGF-β1 в ИМ у детей с ТБА указывает на прогрессирование воспаления. Полученные данные продукции цитокинов IL-4 и IL-6 в группе ТБА демонстрируют участие других видов иммунного ответа в рамках аллергического воспаления.

Изученные иммунологические параметры могут служить биомаркерами тяжести БА у детей. Мы предполагаем, что ключ к контролю ТБА именно в объективной диагностике воспаления, которая способствует своевременной персонализированной терапии.

Список литературы / References

1. Барановская Т.В., Белевский А.С., Восканян А.Г., Гаджиев К.М., Давлетиалиева Н.Э., Емельянов А.В., Курбачева О.М., Княжеская Н.П., Мукатова И.Ю., Ненашева Н.М. Тяжелая бронхиальная астма-2018. Согласительный доклад объединенной группы экспертов ассоциации русскоговорящих специалистов в области респираторной медицины, Российского респираторного общества, Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов // Практическая пульмонология, 2018. Т. 28, № 3. С. 52-64. [Baranovskaya T.V., Belevsky A.S., Voskanyan A.G., Gadzhiev K.M., Davlitalieva N.E., Emelyanov A.V., Kurbacheva O.M., Knyazhetskaya N.P., Mukatova I.Yu., Nenasheva N.M. Severe bronchial asthma-2018. Consensus report of the joint expert group of the Association of Russian-speaking specialists in the field of respiratory medicine, the Russian Respiratory Society, the Russian Association of Allergology and Clinical Immunology. *Prakticheskaya pulmonologiya = Practical Pulmonology*, 2018, Vol. 28, no. 3, pp. 52-64. (In Russ.)]
2. Журавлева Л.Н. Легочный сурфактант и патогенетическая роль сурфактантных протеинов SP-A и SP-D // Охрана материнства и детства, 2016. Т. 2, № 28. С. 82-86. [Zhuravleva L.N. Lung surfactant and pathogenic role of surfactant proteins SP-A and SP-D. *Okhrana materinstva i detstva = Protection of Motherhood and Childhood*, 2016, Vol. 2, no. 28, pp. 82-86. (In Russ.)]
3. Зайцева С.В., Зайцева О.В., Локшина Э.Э., Застрожина А.К., Муртазаева О.А. Тяжелая бронхиальная астма у детей // Аллергология и иммунология в педиатрии, 2019. Т. 3, № 58. С. 4-14. [Zajceva S.V., Zajceva O.V., Lokshina E.E., Zastrozhina A.K., Murtazaeva O.A. Severe bronchial asthma in children. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii = Allergology and Immunology in Pediatrics*, 2019, Vol. 3, no. 58, pp. 4-14. (In Russ.)]
4. Микеров А.Н. Роль сурфактантного белка А в иммунной защите лёгких // Фундаментальные исследования, 2012. № 2. С. 204-207. [Mikerov A.N. Role of the surfactant protein A in the lung immune defense. *Fundamentalnye issledovaniya = Fundamental Research*, 2012, no. 2, pp. 204-207. (In Russ.)]

5. Миронова И.И., Романова Л.А., Долгов В.В. Общеклинические исследования: моча, кал, ликвор, мокрота. М.: Триада, 2012. 419 с. [Mironova I.I., Romanova L.A., Dolgov V.V. General clinical examinations: urine, feces, cerebrospinal fluid, sputum.] Moscow: Triada, 2012. 419 p.
6. Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Добрынина Е.А., Алексева А.А., Белевский А.С., Ильина Н.И., Княжеская Н.П., Курбачева О.М., Осипова Г.Л. Пилотный проект «Общероссийский регистр пациентов с тяжелой бронхиальной астмой». Первые результаты в детской группе пациентов (наблюдательная программа г. Москвы). Педиатрическая фармакология, 2017. Т. 14, № 2. С. 80-86. [Namazova-Baranova L.S., Vishneva E.A., Dobrynina E., Alekseeva A.A., Belevskiy A.S., Ilyina N.I., Knyazheskaya N.P., Kurbacheva O.M., Osipova G.L. Pilot Project "All-Russian Registry of Patients with Severe Bronchial Asthma". The First Results in a Children's Group of Patients (Moscow's Observation Program). *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*, 2017, Vol. 14, no. 2, pp. 80-86. (In Russ.)]
7. Потапова Н.Л., Гаймоленко И.Н. Анализ уровня трансформирующего фактора роста $\beta 1$ у детей, больных бронхиальной астмой // Мать и дитя в Кузбассе, 2019. Т. 79, № 4. С. 21-25. [Potapova N.L., Gajmolenko I.N. Analysis of the level of transforming growth factor $\beta 1$ in children with bronchial asthma. *Mat i ditya v Kuzbass = Mother and Baby in Kuzbass*, 2019, Vol. 79, no. 4, pp. 21-25. (In Russ.)]
8. Потапова Н.Л., Гаймоленко И.Н. Роль факторов ремоделирования малых дыхательных путей при бронхиальной астме у детей // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского, 2020. Т. 99, № 2. С. 51-56. [Potapova N.L., Gaymolenko I.N. The role of small airway remodeling factors in children with bronchial asthma. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. G. Speransky Journal*, 2020, Vol. 99, no. 2, pp. 51-56. (In Russ.)]
9. Рыбакова О.Г., Минина Е.Е., Жаков Я.И. Способ получения индуцированной мокроты у детей для оценки степени и характера воспаления слизистой бронхов. Патент № 2364341 от 20.08.2009. [Rybakova O.G., Minina E.E., Zhakov Ya.I. Method of induced sputum sampling in children to estimate severity and nature of bronchial mucosa inflammation. Patent no. 2364341 dated 20.08.2009].
10. Сухарев А.Е., Ермолаева Т.Н., Беда Н.А., Мамаева С.А. Иммунохимическое исследование бронхиального секрета в оценке степени бронхита // Современные проблемы науки и образования, 2004. № 2. С. 27-34. [Sukharev A.E., Ermolaeva T.N., Beda N.A., Mamaeva S.A. Immunochemical study of bronchial secretions for estimate of endobronchitis degree. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*, 2004, no. 2, pp. 27-34. (In Russ.)]
11. Трушина Е.Ю., Костина Е.М., Молотилов Б.А., Типикин В.А., Баранова Н.И. Роль цитокинов IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 в иммунопатогенезе хронической обструктивной болезни легких // Медицинская иммунология, 2019. Т. 21, № 1. С. 89-98. [Trushina E.Yu., Kostina E.M., Molotilov B.A., Tipikin V.A., Baranova N.I. Role of IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 cytokines in the immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Meditinskaya Immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2019, Vol. 21, no. 1, pp. 89-98. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2019-1-89-98.
12. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Васильева О.С., Геппе Н.А., Игнатова Г.Л., Княжеская Н.П., Малахов А.Б., Мещерякова Н.Н., Ненашева Н.М., Фассахов Р.С., Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Астафьева Н.Г., Демко И.В., Фомина Д.С., Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Вишнёва Е.А., Новик Г.А. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации, 2021. [Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Ajsanov Z.R., Belevskij A.S., Vasil'eva O.S., Geppe N.A., Ignatova G.L., Knyazheskaya N.P., Malahov A.B., Meshcheryakova N.N., Nenasheva N.M., Fassahov R.S., Haitov R.M., Il'ina N.I., Kurbacheva O.M., Astaf'eva N.G., Demko I.V., Fomina D.S., Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A., Vishneva E.A., Novik G.A. Bronchial asthma: federal clinical guidelines, 2021].
13. Almunashiri S., Han Y., Zhu Y., Dutta S., Niazi S., Wang X., Siddiqui B., Zhang D. CC16 regulates inflammation, ROS generation and apoptosis in bronchial epithelial cells during *Klebsiella pneumoniae* infection. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, Vol. 22, no. 21, 11459. doi: 10.3390/ijms222111459.
14. Almunashiri S., Zhu Y., Han Y., Wang X., Somanath P.R., Zhang D. Club cell secreted protein CC16: potential applications in prognosis and therapy for pulmonary diseases. *J. Clin. Med.*, 2020, Vol. 9, no. 12, 4039. doi: 10.3390/jcm9124039.
15. Bernstein Z.J., Shenoy A., Chen A., Heller N.M., Spangler J.B. Engineering the IL-4/IL-13 axis for targeted immune modulation. *Immunol. Rev.*, 2023, Vol. 320, no. 1, pp. 29-57.
16. Bossley C.J., Fleming L., Gupta A., Regamey N., Frith J., Oates T., Tsartsali L., Lloyd C.M., Bush A., Saglani S. Pediatric severe asthma is characterized by eosinophilia and remodeling without TH2 cytokines. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2012, Vol. 129, no. 4, pp. 974-982.e13.
17. Chen W.J. TGF- β Regulation of T Cells. *Annu. Rev. Immunol.*, 2023, Vol. 41, pp. 483-512.
18. Cheng G., Ueda T., Numao T., Kuroki Y., Nakajima H., Fukushima Y., Motojima S., Fukuda T. Increased levels of surfactant protein A and D in bronchoalveolar lavage fluids in patients with bronchial asthma. *Eur. Respir. J.* 2000, Vol. 16, no. 5, pp. 831-835.
19. Chung K.F., Adcock I.M. Precision medicine for the discovery of treatable mechanisms in severe asthma. *Allergy*, 2019, Vol. 74, no. 9, pp. 1649-1659.

20. de Burbure C., Pignatti P., Corradi M., Malerba M., Clippe A., Dumont X., Moscato G., Mutti A., Bernard A. Uteroglobin-related protein 1 and Clara cell protein in induced sputum of patients with asthma and rhinitis. *Chest*, 2007, Vol. 131, no. 1, pp. 172-179.
21. Deng Z., Fan T., Xiao Ch., Tian H., Zheng Yu., Li Ch., He J. TGF- β signaling in health, disease and therapeutics. *Signal Transduct. Target. Ther.*, 2024, Vol. 9, 61. doi: 10.1038/s41392-024-01764-w.
22. di Palma E., Cantarelli E., Catelli A., Ricci G., Gallucci M., Miniaci A., Pession A. The predictive role of biomarkers and genetics in childhood asthma exacerbations. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, Vol. 22, no. 9, 4651. doi: 10.3390/ijms22094651.
23. Eller M.C.N., Vergani K.P., Saraiva-Romanholo B.M., Antonangelo L., Leone C., Rodrigues J.C. Can inflammatory markers in induced sputum be used to detect phenotypes and endotypes of pediatric severe therapy-resistant asthma? *Pediatr. Pulmonol.*, 2018, Vol. 53, no. 9, pp. 1208-1217.
24. Emmanouil P., Loukides S., Kostikas K., Papatheodorou G., Papaporfyriou A., Hillaset G., Vamvakaris I., Triggidou R., Katafigiotis P., Kokkini A., Papis S., Koulouris N., Bakakos P. Sputum and BAL Clara cell secretory protein and surfactant protein D levels in asthma. *Allergy*, 2015, Vol. 70, no. 6, pp. 711-714.
25. Fitzpatrick A.M., Teague W.G., Meyers D.A., Peters S.P., Li X., Li H., Wenzel S.E., Aujla Sh., Castro M., Bacharier L.B., Gaston B.M., Bleecker E.R., Moore W.C. Heterogeneity of severe asthma in childhood: confirmation by cluster analysis of children in the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2011, Vol. 127, no. 2, pp. 382-389.e1-13.
26. Gagliardo R., Chanez P., Gjomarkaj M., la Grutta S., Bonanno A., Montalbano A.M., di Sano C., Albano G.D., Gras D., Anzalone G., Riccobono L., Profita M. The role of transforming growth factor- β 1 in airway inflammation of childhood asthma. *Int. J. Immunopathol Pharmacol.*, 2013, Vol. 26, no. 3, pp. 725-738.
27. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2024. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf.
28. Guilbert T.W., Bacharier L.B., Fitzpatrick A.M. Severe Asthma in Children. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2014, Vol. 2, no. 5, pp. 489-500.
29. Haktanir-Abul M., Phipatanakul W. Severe asthma in children: Evaluation and management. *Allergol. Int.*, 2019, Vol. 68, no. 2, pp. 150-157.
30. Hedlin G., Bush A., Lodrup Carlsen K., Wennergren G., de Benedictis F.M., Melen E., Paton J., Wilson N., Carlsen K.-H. Problematic severe asthma in children, not one problem but many: a GA2LEN initiative. *Eur. Respir. J.*, 2010, Vol. 36, no. 1, pp. 196-201.
31. Hermans C., Bernard A. Lung epithelium-specific proteins: characteristics and potential applications as markers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999, Vol. 159, no. 2, pp. 646-678.
32. Huang X., Huang Zh., Shao Ch., Zheng B., Zhang J. Expression of LncRNA-BCYRN1 in pediatric asthma and related factors of disease induction. *Cell. Mol. Biol.*, 2022, Vol. 67, no. 5, pp. 248-255.
33. Jackson D.J., Bacharier L.B., Calatroni A., Gill M.A., Hu J., Liu A.H., Wheatley L.M., Gern J.E., Gruchalla R.S., Hershey G.K.K., Kattan M., Kercksmar C.M., Kim H., O'Connor G.T., Patel Sh., Pongratic J.A., Wood R.A., Busse W.W. Serum IL-6: A biomarker in childhood asthma? *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2020, Vol. 145, no. 6, pp. 1701-1704.e3.
34. Jevnikar Z., Östling J., Ax E., Calvén J., Thörn K., Israelsson E., Öberg L., Singhanian A., Lau L.C.K., Wilson S.J., Ward J.A., Chauhan A., Sousa A.R., De Meulder B., Loza M.J., Baribaud F., Sterk P.J., Chung K.F., Sun K., Guo Y., Adcock I.M., Payne D., Dahlen B., Chanez P., Shaw D.E., Krug N., Hohlfeld J.M., Sandström T., Djukanovic R., James A., Hinks T.S.C., Howarth P.H., Vaarala O., van Geest M., Olsson H. Epithelial IL-6 trans-signaling defines a new asthma phenotype with increased airway inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2019, Vol. 143, no. 2, pp. 577-590.
35. Kraik K., Tota M., Laska J., Lacwik J., Pazdzierz L., Sedek L., Gomulka K. The Role of Transforming Growth Factor- β (TGF- β) in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Cells*, 2024, Vol. 13, no. 15, 1271. doi: 10.3390/cells13151271.
36. Lai C.K., Beasley R., Crane J., Foliaki S., Shah J., Weiland S. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*, 2009, Vol. 64, no. 6, pp. 476-483.
37. Ledford J.G., Addison K.J., Foster M.W., Que L.G. Eosinophil-associated lung diseases. A cry for surfactant proteins A and D help? *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2014, Vol. 51, no. 5, pp. 604-614.
38. Nordlund B., Melen E., Schultz E.S., Grönlund H., Hedlin G., Kull I. Prevalence of severe childhood asthma according to the WHO. *Respir. Med.*, 2014, Vol. 108, no. 8, pp. 1234-1237.
39. Peters M.C., Mauger D., Ross K.R., Phillips B., Gaston B., Cardet J.C., Israel E., Levy B.D., Phipatanakul W., Jarjour N.N., Castro M., Wenzel S.E., Hastie A., Moore W., Bleecker E., Fahy J.V., Denlinger L.C. Evidence for exacerbation-prone asthma and predictive biomarkers of exacerbation frequency. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2020, Vol. 202, no. 7, pp. 973-982.
40. Pijnenburg M.W., Fleming L. Advances in understanding and reducing the burden of severe asthma in children. *Lancet Respir. Med.*, 2020, Vol. 8, no. 10, pp. 1032-1044.

41. Ramratnam S.K., Bacharier L.B., Guilbert T.W. Severe asthma in children. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2017, Vol. 5, no. 4, pp. 889-898.
42. Reddel H.K., Bacharier L.B., Bateman E.D., Brightling C.E., Brusselle G.G., Buhl R., Cruz A.A., Duijts L., Drazen J.M., FitzGerald J.M., Fleming L.J., Inoue H., Ko F.W., Krishnan J.A., Levy M.L., Lin J., Mortimer K., Pitrez P.M., Sheikh A., Yorgancioglu A.A., Boulet L.-Ph. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: executive summary and rationale for key changes. *Eur. Respir. J.*, 2022, Vol. 59, no. 1, 2102730. doi: 10.1183/13993003.02730-2021.
43. Rincon M., Irvin C.G. Role of IL-6 in asthma and other inflammatory pulmonary diseases. *Int. J. Biol. Sci.*, 2012, Vol. 8, no. 9, pp. 1281-1290.
44. Scheller J., Chalaris A., Schmidt-Arras D., Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim. Biophys. Acta*, 2011, Vol. 1813, no. 5, pp. 878-888.
45. van de Graaf E.A., Jansen H.M., Lutter R., Alberts C., Kobesen J., de Vries I.J., Out T.A. Surfactant protein A in bronchoalveolar lavage fluid. *J. Lab. Clin. Med.*, 1992, Vol. 120, no. 2, pp. 252-263.
46. Wang J.-Y., Reid K.B.M. The immunoregulatory roles of lung surfactant collectins SP-A, and SP-D, in allergen-induced airway inflammation. *Immunobiology*, 2007, Vol. 212, no. 4-5, pp. 417-425.
47. Wang Yi., Voelker D.R., Lugogo N.L., Wang G., Floros J., Ingram J.L., Chu H.W., Church T.D., Kandasamy P., Fertel D., Wright J.R., Kraft M. Surfactant protein A is defective in abrogating inflammation in asthma. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 2011, Vol. 301, no. 4, pp. 598-606.

Авторы:

Туровская А.А. — ассистент кафедры аллергологии и иммунологии с курсом дерматовенерологии и косметологии, Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Пенза, Россия

Костина Е.М. — д.м.н., доцент, профессор кафедры аллергологии и иммунологии с курсом дерматовенерологии и косметологии, Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Пенза, Россия

Левашова О.А. — к.б.н., доцент кафедры медицинской микробиологии и лабораторной медицины, начальник лаборатории молекулярной и персонализированной медицины, Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Пенза, Россия

Молотилев Б.А. — д.м.н., профессор кафедры аллергологии и иммунологии с курсом дерматовенерологии и косметологии, Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Пенза, Россия

Authors:

Turovskaya A.A., Assistant Professor, Department of Allergology and Immunology with a Course of Dermatovenereology and Cosmetology, Penza Institute for Postgraduate Medical Education, a branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russian Federation

Kostina E.M., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Professor, Department of Allergology and Immunology with a Course of Dermatovenereology and Cosmetology, Penza Institute for Postgraduate Medical Education, a branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russian Federation

Levashova O.A., PhD (Biology), Associate Professor, Department of Medical Microbiology and Laboratory Medicine, Head of the Laboratory of Molecular and Personalized Medicine, Penza Institute for Postgraduate Medical Education, a branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russian Federation

Molotilov B.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Allergology and Immunology with a Course of Dermatovenereology and Cosmetology, Penza Institute for Postgraduate Medical Education, a branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russian Federation

Орлова Е.А. — д.м.н., доцент, заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии с курсом дерматовенерологии и косметологии, Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Пенза, Россия

Трушина Е.Ю. — к.м.н., доцент кафедры пульмонологии и фтизиатрии, Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Пенза, Россия

Соколов С.А. — специалист по клиническим исследованиям ГБУЗ «Клиническая больница № 4», г. Пенза, Россия

Orlova E.A., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Head, Department of Allergology and Immunology with a Course of Dermatovenerology and Cosmetology, Penza Institute for Postgraduate Medical Education, a branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russian Federation

Trushina E. Yu., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Pulmonology and Phthisiology, Penza Institute for Postgraduate Medical Education, a branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russian Federation

Sokolov S.A., Clinical Research Specialist, City Clinical Hospital No. 4, Penza, Russian Federation

Поступила 26.12.2024
Принята к печати 23.03.2025

Received 26.12.2024
Accepted 23.03.2025

АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ СНИЖАЕТ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

**Хашеми Мохаддам С.А., Махдавиани С.А., Рекаби М.,
Шакиба Марам Г., Долихани М.**

Медицинский университет Шахид Бехешти, Тегеран, Иран

Резюме. Распространенность аллергических заболеваний, включая ринит и аллергическую астму, растет в современном мире, что можно объяснить «теорией гигиены». Избегание воздействия аллергенов и лекарственная терапия для облегчения клинических симптомов у этих пациентов недостаточны и малоэффективны. В настоящее время единственным стабильным методом лечения считается аллерген-специфическая иммунотерапия. Предыдущие исследования в Иране в некоторой степени касались эффективности этого лечения, однако при этом не проводилось дальнейшее наблюдение за состоянием пациентов, как в плане клинического улучшения, так и побочных эффектов, и в настоящем исследовании мы рассматривали эти вопросы одновременно. После получения информированного личного согласия для выбранных пациентов была заполнена стандартная форма анкеты в соответствии с условиями включения в исследование. Результаты были проанализированы с помощью статистической программы SPSS. В настоящем исследовании участвовали 64 пациента в возрасте 34,5 ($\pm 10,5$) года; в том числе 25 женщин. Иммунотерапия против деревьев, травы, сорняков и клещей была проведена соответственно, у 57, 49, 53 и 1 пациентов. Медианный (межквартильный) балл по астме у этих людей до и после иммунотерапии составил 8 (5-9) и 2 (1-3) соответственно. После иммунотерапии отмечено значительное снижение оценок в баллах по симптомам астмы, наличию хрипов, одышки и кашля у исследуемых субъектов ($p < 0,0001$ в общей группе). Медианный (межквартильный) балл по аллергическому риниту у этих людей до и после иммунотерапии составил 16 (12-20) и 2 (1-4) соответственно. Оценки по симптомам аллергического ринита — чиханию, насморку, назальному зуду, заложенности носа, зуду в глазах, слезотечению и покраснению глаз у этих пациентов значительно снизились после иммунотерапии ($p < 0,0001$ для всех случаев). Местные, распространенные и системные осложнения были зарегистрированы в 10, 2 и 3 случаях соответственно. Это исследование показало, что стандартная иммунотерапия с использованием обычных нативных аллергенов может улучшить значительные клинические симптомы у пациентов с умеренным или тяжелым аллергическим ринитом и легкой или умеренной аллергической астмой, которые не отреагировали адекватно на медикаментозное лечение. Для этих пациентов можно применить данный эффективный метод лечения.

Ключевые слова: специфическая иммунотерапия, аллергический ринит, астма

Адрес для переписки:

*Сейед Алиреза Махдавиани
Больница Масих Данешгар
1956944413, Иран, Тегеран, Ниаваран, Даар-Абад.
Тел.: +982127123000.
E-mail: mahdavini@yahoo.com*

Address for correspondence:

*Seyed Alireza Mahdaviani
Masih Daneshgar Hospital
Daar-Abad, Niavaran, Tehran
1956944413 Iran
Phone: +982127123000.
E-mail: mahdavini@yahoo.com*

Образец цитирования:

*С.А. Хашеми Мохаддам, С.А. Махдавиани, М. Рекаби, Г. Шакиба Марам, М. Долихани «Аллерген-специфическая иммунотерапия снижает клинические проявления аллергического ринита» // Медицинская иммунология, 2025. Т. 27, № 3. С. 603-612.
doi: 10.15789/1563-0625-ASI-3166*

*© Хашеми Мохаддам С.А. и соавт., 2025
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0*

For citation:

*S.A. Hashemi Moghaddam, S.A. Mahdaviani, M. Rekabi, G. Shakiba Maram, M. Dolikhani "Allergen specific immunotherapy attenuates allergic rhinitis clinical manifestations", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2025, Vol. 27, no. 3, pp. 603-612.
doi: 10.15789/1563-0625-ASI-3166*

*© Hashemi Moghaddam S.A. et al., 2025
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License*

DOI: 10.15789/1563-0625-ASI-3166

ALLERGEN SPECIFIC IMMUNOTHERAPY ATTENUATES ALLERGIC RHINITIS CLINICAL MANIFESTATIONS

Hashemi Moghaddam S.A., Mahdavian S.A., Rekabi M.,
Shakiba Maram G., Dolikhani M.

Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract. The prevalence of allergic diseases, including rhinitis and allergic asthma, is increasing in the modern world based on the Hygiene theory. Avoidance of allergens and using drugs to relieve clinical symptoms in these patients are not sufficient and efficient. Currently, allergen-specific immunotherapy is the only stable treatment approach. Previous studies in Iran have investigated the efficiency of this treatment. However, they had not performed a simultaneous follow-up of treatment status, with respect to patients' recovery and side effects. In the present study, we addressed these issues together. After obtaining informed personal consent, a standard questionnaire form was completed for the selected patients according to the study's entry conditions. The results were analyzed using SPSS, a statistical software program. Of the 64 patients in the present study with an average age of 34.48 (± 10.46) years, 25 were women. Immunotherapy against antigens from trees, grass, weeds, and mites was performed, respectively for 57, 49, 53, and 1 allergy cases in the study. The median (IQR) asthma score in these persons before and after immunotherapy was 8 (5-9) and 2 (1-3), respectively. After immunotherapy, the scores of asthma, wheezing, shortness of breath, and cough in the studied subjects were shown to be significantly decreased ($p < 0.0001$ for entire group). The median (IQR) score of allergic rhinitis in these people before and after immunotherapy was 16 (12-20) and 2 (1-4), respectively. The scores of allergic rhinitis, sneezing, runny nose, nasal itching, nasal congestion, itchy eyes, watery eyes, and red eyes in these patients were significantly decreased after immunotherapy ($p < 0.0001$ for the total group). Local, extensive, and systemic complications were reported in 10, 2, and 3 cases, respectively. This study demonstrated that standard immunotherapy using common native allergens can improve significant clinical symptoms in patients with moderate to severe allergic rhinitis and mild-to-moderate allergic asthma who have not responded adequately to conventional therapy. An effective treatment approach should be suggested for these patients.

Keywords: specific immunotherapy, SCIT, allergic rhinitis, asthma

Introduction

Allergic rhinitis is an atopic disorder that can involve the nose and cause the following symptoms: itching, rhinorrhea, sneezing, and nasal congestion. In addition, some other parts of the body, such as the eyes, throat, and ears, may also be affected by allergic rhinitis. Allergies account for around 50% of all cases of rhinitis [1]. The global prevalence of allergic rhinitis is steadily increasing, affecting more than 400 million people [2, 3]. Atopic disorders can lead to higher healthcare expenses, particularly for individuals with uncontrolled or poorly managed allergies [4, 5]. AR is strongly associated with common allergens, so it can be prevented to some extent by avoiding allergens and using special medicinal agents. Still, changing the course of allergic diseases related to allergens is difficult [3].

Patients with allergic rhinitis should avoid allergens that trigger their symptoms. For mild intermittent and mild persistent allergic rhinitis, the first-line treatment may include a second-generation H1 antihistamine (such as cetirizine, fexofenadine, desloratadine, or loratadine) or an intranasal antihistamine (such as

azelastine or olopatadine). Patients experiencing ongoing moderate to severe allergic rhinitis should initially be treated with an intranasal corticosteroid (such as fluticasone, triamcinolone, budesonide, or mometasone), either alone or in combination with an intranasal antihistamine [6].

Allergen-specific immunotherapy (AIT) is the only method capable of changing the course of allergic diseases. Compared to pharmacological therapeutic agents that relieve most symptoms, AIT has advantages: 1. It prevents sensitization to new allergens, 2. It reduces the likelihood of asthma, and 3. It can maintain the therapeutic effects if the treatment course is completed [7, 8]. Several studies have proven the significant effectiveness of AIT in reducing symptoms and the need for drug treatments in patients with allergic rhinitis [9, 10].

Previous studies have shown the greater effectiveness of subcutaneous immunotherapy (SCIT) despite its more adverse systemic side effects than sublingual immunotherapy [11, 12]. Several studies have been conducted to regulate the therapeutic effects of SCIT and reduce possible side effects [13]. The clinical results of AIT differ from one patient to

another according to ethnicity (genetic differences), climate, and especially the significant allergens of their place of residence. In addition, biomarkers and predictive clinical parameters in response to AIT treatment are still poorly defined [14].

Previous studies in Iran have investigated the effectiveness of this treatment to some extent. However, they had not studied the follow-up of the treatment status in terms of patients' recovery and side effects at the same time, and in the present study, we addressed these issues simultaneously. This study could provide valuable insights applicable to other populations and influence treatment protocols and related policies. Therefore, the present study was designed to investigate the clinical outcomes and side effects of SCIT in the Iranian patient population in AR and asthma and their symptoms.

Materials and methods

All procedures were performed under ethical principles, and patients consented by filling out a written form. The results were considered confidential, and no costs were imposed on the patients.

To obtain the number of samples, we considered the p-value to be less than 0.05 and the percentage of error equal to 0.1. According to previous studies, we thought the possibility of immunotherapy's effect on allergic rhinitis and asthma symptoms to be 70% and its non-effect to be 30%. Based on this, we needed at least 60 patient samples. Since the treatment was long and it was expected that several patients would withdraw from the treatment, the initial sample was selected in larger numbers [15].

Inclusion criteria

In this prospective cohort study, patients with AR aged 5-65 years who visited the Asthma and Allergy Clinic of Dr. Masih Deneshvari Hospital from 2016-2022 and were confirmed to be atopic and allergic by history, physical examination, and positive prick test of common allergens (Tree, grass, weed, and mite) were included in this study. Induration and erythema over 3 mm are considered positive prick tests.

Exclusion criteria

Patients with the diagnosis of advanced/worsening or non-controlled asthma, active autoimmune disease, pregnancy, immunodeficiency disease, malignant tumors (which are absolute contraindications of SCIT), and taking beta-blocker drugs (relative contraindication of SCIT) before or during the treatment were excluded [2]. Patients not visiting regularly or withdrawing from treatment were also not included.

For included patients, general profile, asthma, and AR symptoms scores (according to GINA and ARIA guidelines), medicinal agents, and side effects associated with immunotherapy (local, large local, and systemic) were collected before and after SCIT.

A total of 253 patients with symptoms of allergic rhinitis were referred to Masih Daneshvari Hospital's Asthma and Allergy Clinic (a tertiary center), of which 98 cases were included in the study based on history, clinical examination and positive prick test. Among them, 34 patients did not continue the treatment and were excluded from the study. Finally, 64 patients completed all treatment stages. Final patients underwent the conventional schedule of immunotherapy with allergen extract (Stallergen Greer Company, USA) with three vials of Dilutions of 1:1000 picograms (pg) were applied every week for ten sessions, 1:100 pg every other week for ten sessions, and then with 1:10 pg dilutions at an interval of one month for 2-3.5 years. The therapeutic doses of 0.05 ml as a subcutaneous injection from a 1:1000 vial were administered and continued with a fixed dose of 0.5 ml from a 1:100 vial until the end of the treatment period [16].

Patients were warned about the side effects of these injections both in written personal consent and verbally. Side effects are possible, but not everyone will experience them. Severe reactions are uncommon. Most reactions are limited to the injection site and include redness, swelling, itching, and pain. It was explained to the patients that if these local side effects bother them, they can use a topical antihistamine until the symptoms disappear. Patients were closely monitored due to the risk of severe reactions, including anaphylaxis, for at least 3 hours in the clinic on an outpatient basis, and their vital signs were observed and recorded. All patients were given the doctor's number so they could contact them in case of delayed complications, and they were advised to call the local ambulance number in case of any acute and severe symptoms such as chest pain, shortness of breath, and decreased level of consciousness.

From the day of injection to three days after, patients were advised to avoid vigorous physical activity and hot baths because these activities can increase the possibility of delayed reactions.

Analysis was conducted using SPSS version 16.0 (SPSS, Inc. Chicago, USA) and GraphPad Prism software (version 6; 07 GraphPad Software, Inc.). Non-parametric Chi-Square and Mann-Whitney U Test (median) were used for the non-normally distributed variables, and a One-way ANOVA (mean±SD) was used for normally distributed variables. We conducted correlation analysis using the Spearman Correlation Test. P-values < 0.05 were considered as statistically significant.

Results

Of 98 patients with allergic rhinitis symptoms referred to Masih Daneshvari Hospital's Asthma and Allergy Clinic, 34 were excluded because they did not

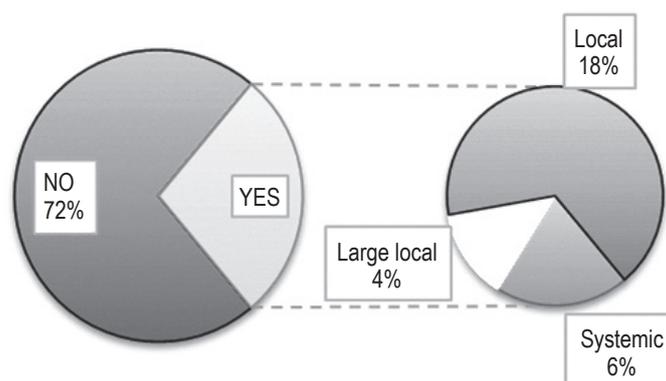


Figure 1. Distribution of side effects of immunotherapy in the studied population

visit regularly or withdrew from treatment due to a long treatment period.

Of 64 included AR patients, 15 had side effects following immunotherapy (Figure 1). Local, large local, and systemic complications were reported in 10, 2, and 3 cases, respectively. Local side effects (local or large local) included itching, swelling, and redness at the injection site, for which the patients were given topical antihistamines. Three of the patients had systemic complications in the exact first injection. This complication was not repeated in other injections. All three patients had cutaneous, gastrointestinal, or respiratory symptoms at the same time, and they were immediately injected with intramuscular epinephrine and then treated with systemic antihistamines and prednisolone. The next injection was given ten times diluted for these patients but at the same interval. None of the patients suffered severe anaphylaxis.

Of 64 patients included in the present study aged 34.48 (± 10.46) years (age range: 14-59 years), 25 cases were women (39.68%). The median (IQR) age of onset of symptoms and the age of diagnosis were 15 (10-26) and 25 (18.25-30) years, respectively. Allergen immunotherapy against trees, weeds, grass,

and mites was performed for 57, 49, 53, and 1 of the subjects, respectively. Immunotherapy against 1, 2, and 3 allergens was performed for 8, 4, and 48 patients, respectively, and the types were not specified in 4 patients.

No significant difference was reported between the groups based on the number of allergens in asthma and allergic rhinitis scores after allergen immunotherapy ($p = 0.667$ and 0.563 , respectively). 36, 12, and 29 cases reported a history of eczema, asthma, and food allergy. About 74% of the patients' families had a history of allergic diseases.

The median (IQR) asthma score of patients before immunotherapy and after immunotherapy was 8 (5-9) and 2 (1-3), respectively. After immunotherapy, the scores of asthma, wheezing, shortness of breath, and cough of subjects significantly decreased ($p < 0.0001$ all) (Figure 2).

In 5 cases (of 12 with simultaneous asthma and AR), complete asthma recovery was reported after the completion of immunotherapy. The need to use common drugs to treat asthma in these people was significantly reduced, which is clinically significant. However, this difference was not statistically significant, likely due to the small number of people ($p = 0.083$).

The AR median (IQR) score of allergic patients before and after allergen immunotherapy was 16 (12-20) and 2 (1-4), respectively. The scores of AR, sneezing, runny nose, itchy nose, nasal congestion, itchy eyes, watery eyes, and eyes redness of patients significantly decreased after immunotherapy ($p < 0.0001$ all) (Figure 3).

All participants except one were treated with common medicinal agents for AR. Among the 64 patients with AR, about 20% ($n = 13$) were cured entirely after immunotherapy (AR score = 0). The need to prescribe common drugs in the treatment of AR after immunotherapy showed a statistically significant decrease (Table 1).

TABLE 1. USE OF COMMON DRUGS IN THE TREATMENT OF ALLERGIC RHINITIS

Type of drugs		Yes (n/63)	p value
Oral H1-antihistamine	Before	61	< 0.0001*
	After	22	
Intranasal H1-antihistamine	Before	1	1.000
	After	1	
Intranasal corticosteroids	Before	40	< 0.0001*
	After	17	
Prednisolone	Before	13	0.001*
	After	1	

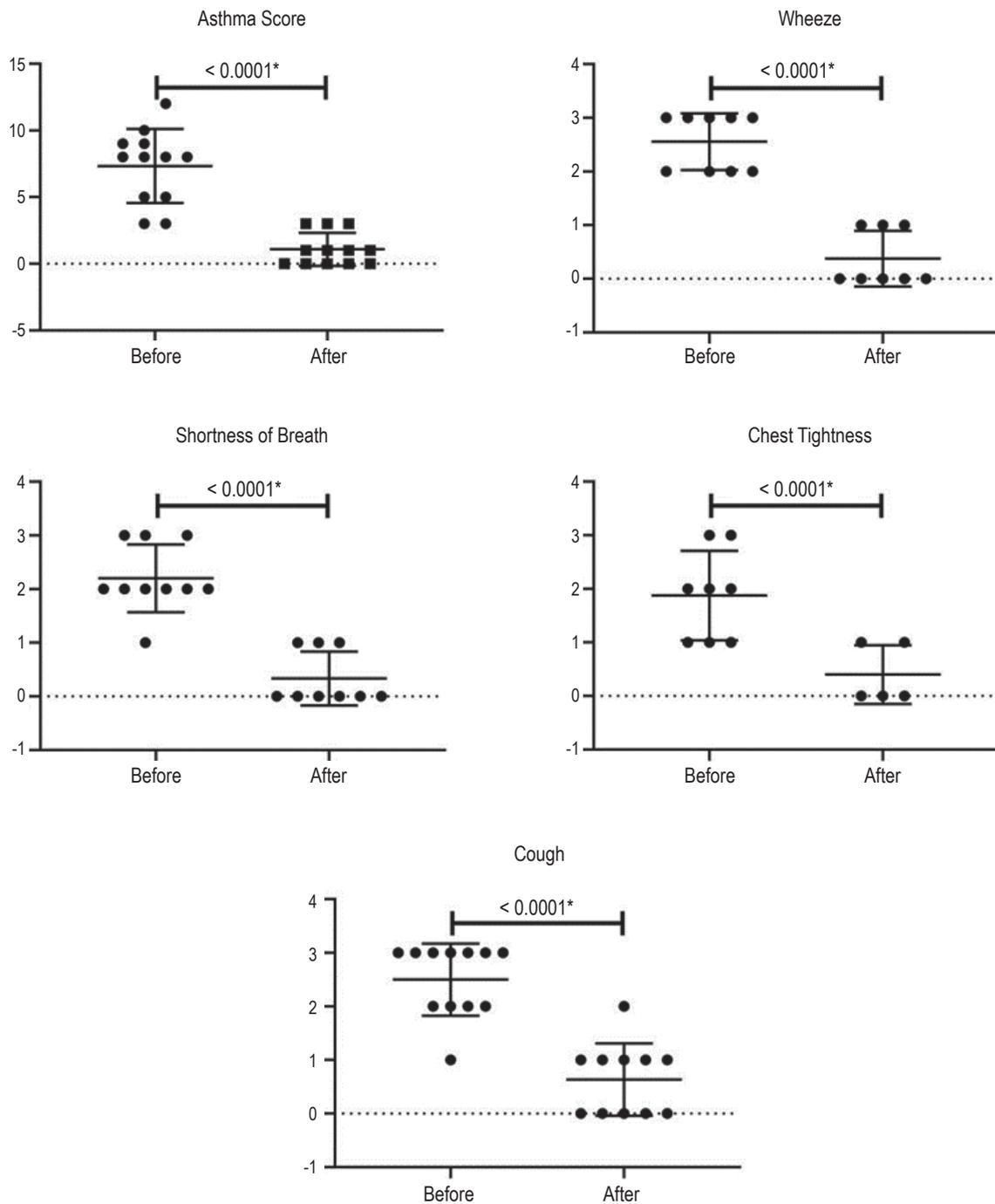


Figure 2. Scoring of asthma and its symptoms

Note. Asthma and related symptoms, including wheezing, shortness of breath, chest tightness, and cough, scored from 0 (no symptom) to 4 (worst). P-values < 0.05 were considered as statistically significant.

Classification of people based on age (10-20, 20-30, 30-40, 40-50, and 50-60 years old) showed no significant difference in asthma and rhinitis scores before and after immunotherapy (asthma before immunotherapy $p = 0.098$, asthma after immunotherapy $p = 0.646$, rhinitis before immunotherapy $p = 0.668$ and rhinitis after immu-

notherapy $p = 0.820$). The classification of people based on gender also was indicative of no significant difference in asthma and rhinitis scores before and after immunotherapy (asthma before immunotherapy $p = 0.583$, asthma after immunotherapy $p = 0.147$, rhinitis before immunotherapy $p = 0.435$ and rhinitis after immunotherapy $p = 0.440$).

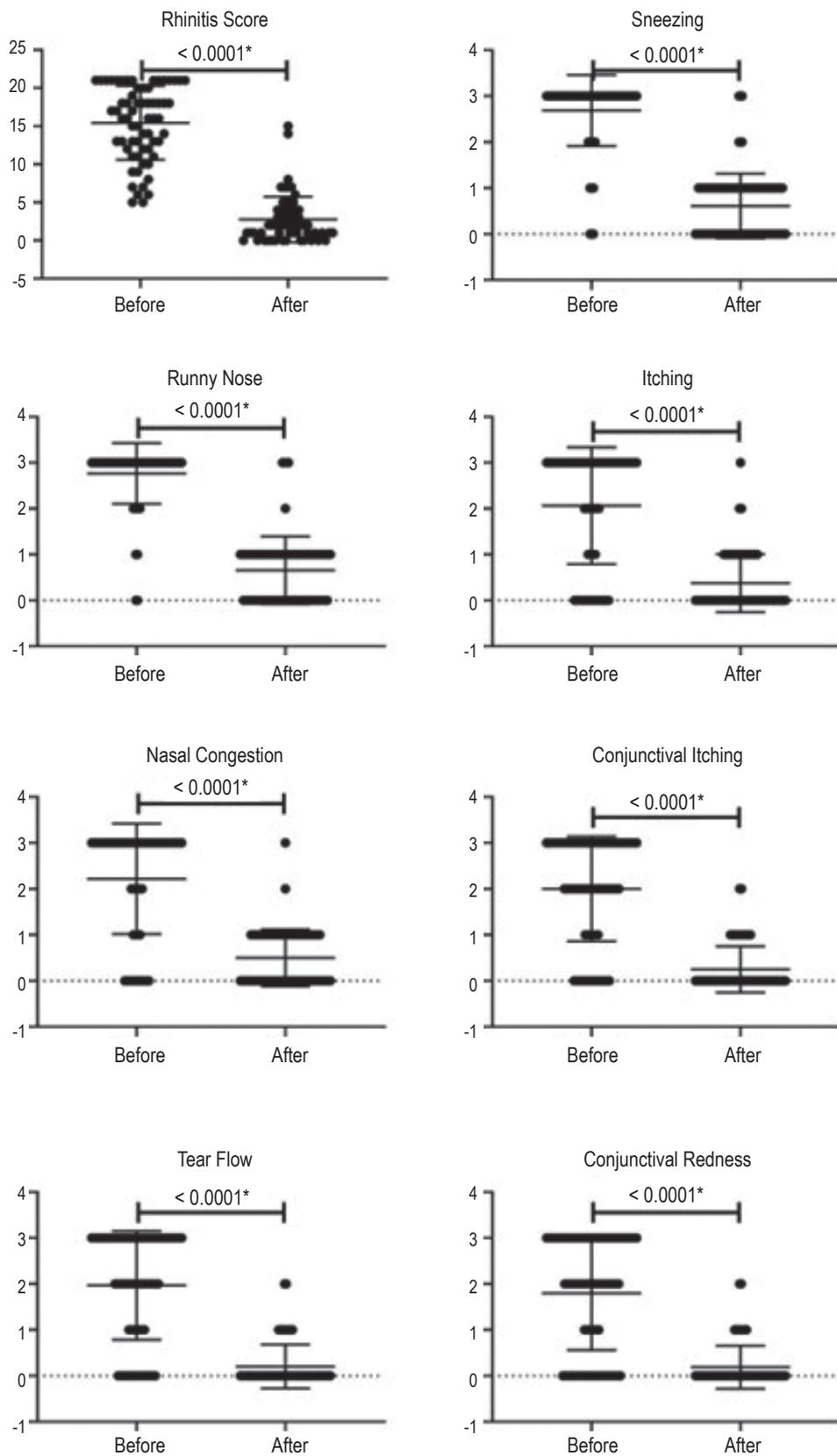


Figure 3. Allergic rhinitis scoring and its symptoms

Note. AR and related symptoms, including sneezing, runny nose, itching, nasal congestion, conjunctival itching, tear flow, and conjunctival redness, scored from 0 (no symptom) to 4 (worst). P-values < 0.05 were considered as statistically significant.

Discussion

The study was somewhat limited due to its long duration, resulting in some loss of information for certain patients. This study aimed to investigate the effects of subcutaneous immunotherapy on clinical symptoms related to allergic rhinitis in 64 patients with an average age of 34.48 (± 10.46) years, 60.32% of whom were male. The median (IQR) age at which symptoms began was 15 (10-26) years, and the median (IQR) age at which the disease was diagnosed was 25 (18.25-30) years. Some studies have indicated that allergic rhinitis is more commonly reported in males before puberty, but it is uncertain whether a similar gender predominance persists after puberty [17]. However, similar to the present study's findings, Nafee et al. reported the predominance of males in adults with AR [18]. In this regard, longitudinal studies must confirm these cross-sectional data and examine the determining factors and underlying mechanisms.

Based on a report from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EACCI) in 2017, allergic rhinitis (AR) is a systemic allergic disorder that is primarily linked to various conditions such as asthma, eczema, food allergies, eosinophilic esophagitis (EoE), conjunctivitis, rhinosinusitis, adenoid hypertrophy, olfactory disorders, and obstruction [19]. The latest research has confirmed a connection between asthma and adult rhinitis. Out of 64 patients with allergic rhinitis (AR) in the current study, 36 had a history of eczema, 29 had a history of food allergy, and 12 had a history of asthma. Similarly, in a previous study on the co-occurrence of AR and eczema, Lee et al. found eczema to be the most common atopic disease in AR subjects [20]. A high prevalence of allergic rhinitis (AR) in patients with asthma was reported, affecting up to 89.5% of individuals. [21]. In addition, poor asthma control association was reported with rhinitis, smoking, and low medication adherence [22]. The study found that treating AR effectively can lead to improved recovery and treatment of asthma. The median (IQR) asthma score in the subjects before [8 (5-9)] and after [2.00 (1-3)] immunotherapy was reported in the study. It was also noted that 5 out of 12 subjects with asthma and AR experienced complete asthma remission after immunotherapy. Furthermore, treating grass pollen AR patients with immunotherapy improved their quality of life during allergy season and reduced seasonal asthma and bronchial hypersensitivity symptoms [23]. This connection can be explained by the pathophysiological link between allergic rhinitis (AR) and asthma.

The median (IQR) score of AR before and after immunotherapy was 16 (12-20) and 2 (1-4),

respectively. After immunotherapy, the scores for AR, sneezing, runny nose, itchy nose, nasal congestion, itchy eyes, and watery and red eyes of patients significantly decreased ($p < 0.0001$ in all cases) (see Figure 3). Likewise, Kozegran et al. observed improvements in the clinical symptoms of moderate to severe AR patients after SCIT [24]. A simultaneous decrease in IFN gamma, IL4, GTR, and FOXP3 accompanied elevated serum TGF beta and IL10 levels. Interestingly, there was a significant decrease in the prescription of standard drugs for AR (as shown in Table 1), and 20% of patients ($n = 13$) showed complete recovery from AR (AR score = 0) after receiving immunotherapy. This contrasts with a previous study by Zandkarimi et al., which reported complete recovery in 70% of patients [15]. This difference emphasizes the need for further studies and assessing markers associated with allergies.

The potential benefits of immunotherapy should be carefully considered in light of the rare but severe risks of systemic allergic reactions and fatal anaphylaxis. A national survey of allergists in North America between 1990 and 2001 found an average of 3.4 fatal reactions per year, amounting to one fatal reaction in every 2.5 million visits for immunotherapy injections [25]. Adverse allergic reactions to subcutaneous immunotherapy (SCIT) are classified as local or systemic reactions. Large local reactions (LLRs) are defined as pruritus and/or erythema (greater than 2.5-3 cm) at the injection site and are common among recipients. In the current study, out of the 64 patients with allergic rhinitis who participated in the research, only 15 reported experiencing side effects following immunotherapy. Of these, 10 cases reported local complications, 2 reported large local complications, and 3 reported systemic complications.

According to a 2013 study by the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI), the rate of systemic reactions related to SCIT is relatively low, ranging from 0.1% to 0.2% [26], and about 26-86% of patients who received SCIT they experience local reactions [27, 28]. Known risk factors for fatal reactions include uncontrolled asthma at the time of injection, incorrect dose, delayed administration or inadequate administration of epinephrine during anaphylaxis, previous history of systemic injection-related reactions, and injections administered during peak allergy seasons [25, 29].

Allergen immunotherapy involves gradually administering increasing amounts of allergen extract, with the goal of reaching an optimal "maintenance dose" within the range of concentrations previously shown to be clinically effective for a specific allergen therapy. This method has been used effectively for decades in clinical practice to treat patients with

allergic rhinitis, allergic asthma, and anaphylaxis to insect bites. Immunotherapy with allergens is a slow treatment that alters the disease's immunological mechanisms. A meta-analysis comparing the therapeutic effects of subcutaneous immunotherapy and common medications has shown that immunotherapy has similar effects to drug therapy and may even be considered in future developments [30].

Conclusion

The current study's results showed that if essential immunotherapy is performed in the right patient, it will be an effective and safe treatment that not only prevents symptoms but also aids in preventing the progression of the disease and can reduce the severity of the disease. Moreover, immunotherapy in patients

with AR caused significant improvement in allergic asthma.

Acknowledgments

We thank and appreciate the efforts and guidance of all attending the Pediatric Respiratory Disease Research Center (PRDRC).

Ethics approval

The institutional review board of ethics of Shahid Beheshti University of Medical Sciences approved the study protocol with reference number IR.SBMU.MSP.REC.1400.385. All participants signed written informed consent. The trial investigator explained the study's aims, advantages, and possible side effects to eligible patients. Patients were told that they were free to withdraw from the study at any time before the injections.

Список литературы / References

1. Abramson M.J., Puy R.M., Weiner J.M. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2010, Vol. 8, CD001186. doi: 10.1002/14651858.CD001186.pub2.
2. Akdis M., Akdis C.A. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2014, Vol. 133, no. 3, pp. 621-631.
3. Alm B., Goksör E., Thengilsdottir H., Pettersson R., Möllborg P., Norvenius G., Erdes L., Åberg N., Wennergren G. Early protective and risk factors for allergic rhinitis at age 4½ yr. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2011, Vol. 22, no. 4, pp. 398-404.
4. Arshad S.H. An update on allergen immunotherapy. *Clin. Med. (Lond.)*, 2016, Vol. 16, no. 6, pp. 584-587.
5. Bernstein J.A., Bernstein J.S., Makol R., Ward S. Allergic Rhinitis: A Review. *JAMA*, 2004, Vol. 331, no. 10, pp. 866-877.
6. Bernstein D.I., Wanner M., Borish L., Liss G.M. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2004, Vol. 113, no. 6, pp. 1129-1136.
7. Bauer C.S., Rank M.A. Comparative efficacy and safety of subcutaneous versus sublingual immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2014, Vol. 134, no. 3, pp. 765-765.e2.
8. Casale T.B., Stokes J.R. Immunotherapy: what lies beyond. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2014, Vol. 133, no. 3, pp. 612-619.
9. Cingi C., Gevaert P., Mösges R., Rondon C., Hox V., Rudenko M., Muluk N.B., Scadding G., Manole F., Hupin C., Fokkens W.J., Akdis C., Bachert C., Demoly P., Mullol J., Muraro A., Papadopoulos N., Pawankar R., Rombaux P., Toskala E., Kalogjera L., Prokopakis E., Hellings P.W., Bousquet J. Multi-morbidities of allergic rhinitis in adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology Task Force Report. *Clin. Transl. Allergy*, 2017, Vol. 7, 17. doi: 10.1186/s13601-017-0153-z.
10. Clatworthy J., Price D., Ryan D., Haughney J., Horne R. The value of self-report assessment of adherence, rhinitis and smoking in relation to asthma control. *Prim. Care Respir. J.*, 2009, Vol. 18, no. 4, pp. 300-305.
11. Coop C.A., Tankersley M.S. Patient perceptions regarding local reactions from allergen immunotherapy injections. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2008, Vol. 101, no. 1, pp. 96-100.
12. Durham S.R., Penagos M. Sublingual or subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis? *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2016, Vol. 137, no. 2, pp. 339-349.e10.
13. Eder W., Ege M.J., von Mutius E. The asthma epidemic. *N. Engl. J. Med.*, 2006, Vol. 355, no. 21, pp. 2226-2235.
14. Epstein T.G., Liss G.M., Murphy-Berendts K., Bernstein D.I. AAAAI and ACAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy, Year 3: what practices modify the risk of systemic reactions? *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2013, Vol. 110, no. 4, pp. 274-8, 278.e1.
15. Jutel M., Kosowska A., Smolinska S. Allergen Immunotherapy: Past, Present, and Future. *Allergy Asthma Immunol. Res.*, 2016, Vol. 8, no. 3, pp. 191-197.
16. Kouzegaran S., Zamani M.A., Faridhosseini R., Rafatpanah H., Rezaee A., Yousefzadeh H., Movahed R., Jabbari Azad F., Tehrani H. Immunotherapy in allergic rhinitis: its effect on the immune system and clinical symptoms. *Open Access Maced. J. Med. Sci.*, 2018, Vol. 6, no. 7, pp. 1248-1252.

17. Lee C.H., Chuang H.Y., Shih C.C., Jee S.H., Wang L.F., Chiu H.C., Chang C., Wu C., Yual H. Correlation of serum total IgE, eosinophil granule cationic proteins, sensitized allergens and family aggregation in atopic dermatitis patients with or without rhinitis. *J. Dermatol.*, 2004, Vol. 31, no. 10, pp. 784-793.
18. Magnan A., Nicolas J.F., Caimmi D., Vocanson M., Haddad T., Colas L., Scurati S., Mascarell L., Shamji M. Deciphering differential behavior of immune responses as the foundation for precision dosing in allergen immunotherapy. *J. Pers. Med.*, 2023, Vol. 13, no. 2, 324. doi: 10.3390/jpm13020324.
19. Mortuaire G., Michel J., Papon J.F., Malard O., Ebbo D., Crampette L., Jankowski R., Coste A., Serrano E. Specific immunotherapy in allergic rhinitis. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.*, 2017, Vol. 134, no. 4, pp. 253-258.
20. Nafei Z., Behniafard N., Mirzaei M., Karimi M., Akbarian E. Prevalence of Allergic Rhinitis and Eczema in Adolescents Living in Yazd City: Part of Global Asthma Network Survey. *Iran J. Allergy Asthma Immunol.*, 2021, Vol. 20, no. 3, pp. 271-278.
21. Navarro A., Valero A., Juliá B., Quirce S. Coexistence of asthma and allergic rhinitis in adult patients attending allergy clinics: ONEAIR study. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, 2008, Vol. 18, no. 4, pp. 233-238.
22. Nelson H.S. Subcutaneous immunotherapy versus sublingual immunotherapy: which is more effective? *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2014, Vol. 2, no. 2, pp. 144-149.
23. Reid M.J., Lockey R.F., Turkeltaub P.C., Platts-Mills T.A. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985-1989. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993, Vol. 92, no. 1, Pt 1, pp. 6-15.
24. Reddel H.K., Bateman E.D., Becker A., Boulet L.P., Cruz A.A., Drazen J.M., Haahtela T., Hurd S., Inoue H., Jongste J., Lemanske R., Levy M., O'Byrne P., Paggiaro P., Pedersen P., Pizzichini E., Soto-Quiroz M., Szeffler S., Wong G., FitzGerald M. A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control. *Eur. Respir. J.*, 2015, Vol. 46, no. 3, pp. 622-639.
25. Sahin E., Dizdar D., Dinc M.E., Cirik A.A. Long-term effects of allergen-specific subcutaneous immunotherapy for house dust mite induced allergic rhinitis. *J. Laryngol. Otol.*, 2017, Vol. 131, no. 11, pp. 997-1001.
26. Skoner D.P. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2001, Vol. 108, no. 1 Suppl., pp. S2-S28.
27. Tankersley M.S., Butler K.K., Butler W.K., Goetz D.W. Local reactions during allergen immunotherapy do not require dose adjustment. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2000, Vol. 106, no. 5, pp. 840-843.
28. Walker S.M., Pajno G.B., Lima M.T., Wilson D.R., Durham S.R. Grass pollen immunotherapy for seasonal rhinitis and asthma: a randomized, controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2001, Vol. 107, no. 1, pp. 87-93.
29. Zandkarimi M. Fhr., Jabbari F., Rafatpanah H., Ghasemi R., Shirvani A. Evaluation of effectiveness of specific subcutaneous immunotherapy for patients with allergic rhinitis and asthma. *Iran. South Med. J.*, 2013. doi: 10.22037/ismj.2013.3533.
30. Zhu W., Gao P., Zhang Q., Chen J. Efficacy and safety of subcutaneous immunotherapy for local allergic rhinitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Rhinol. Allergy*, 2022, Vol. 36, no. 2, pp. 245-252.

Авторы:

Хашеми Мохаддам С.А. — отдел педиатрии, Госпиталь Шохадае, Тажриш, Медицинский университет Шахид Бехешти, Тегеран, Иран

Махдавиани С.А. — Центр детских респираторных болезней, Национальный институт туберкулеза и болезней легких, Медицинский университет Шахид Бехешти, Тегеран, Иран

Authors:

Hashemi Moghaddam S.A., Department of Pediatrics, Shohadaye Tajrish Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Mahdaviyani S.A., Pediatric Respiratory Disease Research Center (PRDRC), National Research Institute of Tuberculosis and Lung Diseases (NRITLD), Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Рекаби М. — Центр исследования костно-суставной системы, Медицинский университет Шахид Бехешти, Тегеран, Иран

Шакиба Марам Г. — Центр исследования костно-суставной системы, Медицинский университет Шахид Бехешти, Тегеран, Иран

Долыхани М. — Центр исследования костно-суставной системы, Медицинский университет Шахид Бехешти, Тегеран, Иран

Rekabi M., Bone Joint and Related Tissues Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Shakiba Maram G., Bone Joint and Related Tissues Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Dolikhani M., Bone Joint and Related Tissues Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Поступила 28.12.2024

Отправлена на доработку 10.03.2025

Принята к печати 23.03.2025

Received 28.12.2024

Revision received 10.03.2025

Accepted 23.03.2025

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЕЙ IgE, IgE Bet v 1 И IgG4 ПОСЛЕ УСПЕШНОЙ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ СУБЛИНГВАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТОМ БЕРЕЗЫ

Смолкин Ю.С.¹, Масальский С.С.^{2,3}, Куропатникова Е.А.¹,
Барычева Л.Ю.³, Козьмова Н.А.³

¹ Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва, Россия

² Московский медицинский университет «Реавиз», Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ставрополь, Россия

Резюме. В качестве маркеров эффективности аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) используется клиническая оценка эффективности. Она субъективна и зависит от восприятия, ожиданий от терапии и объективных колебаний концентрации пыльцы. Необходимо иметь объективные маркеры для контроля терапии. Проведено одноцентровое поперечное исследование 26 пациентов с аллергическим ринитом (АР) с сенсибилизацией к березе в 2 группах до терапии (группа АСИТ 0) и после 2 курсов (группа АСИТ 2). Вмешательство: терапия аллергеном березы Staloral 2 курса, не менее 5 месяцев, доза – 120-240 IR в сутки. АСИТ была эффективна. Использование медикаментов было ниже после АСИТ. После 2 курсов АСИТ наблюдалось уменьшение тяжести АР: среднетяжелое течение – 15% и 85% легкое течение, $p = 0,001$. Медиана общего IgE до терапии – 455,1 (154,8-537,4) МЕ/мл, после 2 курсов АСИТ – 136,2 (88,0-484,7) МЕ/мл, $p = 0,27$. Байесовский анализ подтверждает, что после терапии можно с умеренной вероятностью определить общий IgE ниже, чем до лечения ($BF = 4,9$). Специфические IgE к Bet v 1 до терапии имели медианные значения 100 (36,5-100,0) кЕ/л. Более половины обследуемых имели высокие показатели (> 100 кЕ/л), находившиеся за границами возможностей тест-системы. Пациенты в группе АСИТ 2 имели медиану sIgE 53,5 (38,8-100,0) ($p = 0,71$). Байесовский анализ поддерживает вероятность того, что IgE Bet v 1 снижается со слабой силой, $BF = 3,4$. В общей группе пациентов с АР определен показатель IgG4 Bet v 1. В группе без АСИТ медиана IgG4 – 0,60 (0,16-1,0) мг/л, после АСИТ достоверно специфический IgG к березе повышался 2.16 (1,44-3,00) мг/л, $p = 0,02$. Вероятность повышения была умеренной ($BF = 4,41$). ROC-анализ модели «определение IgG4 при повторном курсе АСИТ» показывает хорошие возможности

Адрес для переписки:

Барычева Людмила Юрьевна
ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный
университет» Министерства здравоохранения РФ
355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310.
Тел.: 8 (918) 740-54-84.
E-mail: for_ludmila@inbox.ru

Address for correspondence:

Liudmila Yu. Barycheva
Stavropol State Medical University
310 Mira St
Stavropol
355017 Russian Federation
Phone: +7 (918) 740-54-84.
E-mail: for_ludmila@inbox.ru

Образец цитирования:

Ю.С. Смолкин, С.С. Масальский, Е.А. Куропатникова,
Л.Ю. Барычева, Н.А. Козьмова «Изменение уровней
IgE, IgE Bet v 1 и IgG4 после успешной аллерген-
специфической терапии сублингвальным препаратом
березы» // Медицинская иммунология, 2025. Т. 27, № 3.
С. 613-624.
doi: 10.15789/1563-0625-СII-3064

© Смолкин Ю.С. и соавт., 2025

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

Yu.S. Smolkin, S.S. Masalskiy, E.A. Kuropatnikova,
L.Yu. Barycheva, N.A. Kozmova "Changes in IgE, IgE Bet
v 1 and IgG4 levels after successful allergen-specific therapy
with a sublingual birch preparation", Medical Immunology
(Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2025, Vol. 27, no. 3,
pp. 613-624.
doi: 10.15789/1563-0625-СII-3064

© Smolkin Yu.S. et al., 2025

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

DOI: 10.15789/1563-0625-СII-3064

для диагностики. Площадь под кривой составила 0,87, $p = 0,018$. Измерение уровней sIgE и IgG4 может быть полезным для оценки эффективности АСИТ и понимания иммунологических процессов. Дальнейшие исследования и стандартизация методологии могут усилить значимость этих маркеров в клинической практике.

Ключевые слова: аллерген-специфическая иммунотерапия, IgE Bet v 1, аллерген березы, Staloral

CHANGES IN IgE, IgE Bet v 1 AND IgG4 LEVELS AFTER SUCCESSFUL ALLERGEN-SPECIFIC THERAPY WITH A SUBLINGUAL BIRCH PREPARATION

Smolkin Yu.S.^a, Masalskiy S.S.^{b,c}, Kuropatnikova E.A.^a, Barycheva L.Yu.^c, Kozmova N.A.^c

^a Academy of Postgraduate Education, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russian Federation

^b Moscow Medical University "Reaviz", Moscow, Russian Federation

^c Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

Abstract. Evaluation of clinical effect is used as a marker of efficiency in patients with allergic rhinitis (AR) subjected to allergen-specific immunotherapy (AIT). This assessment is subjective and may be influenced by individual perception, expectations, and fluctuations in pollen concentrations. Therefore, development of objective markers is necessary to monitor therapy outcomes. A single-center, cross-sectional study was conducted in 26 patients with AR sensitized to birch, having been divided in two groups: those who had not yet received ASIT (AIT0) and those who had completed two courses of treatment (AIT2). The treatment was performed in two courses of birch allergy immunotherapy with the Staloral allergen, administered for, at least, 5 months at a dose of 120–240 international units (IR) per day. After two courses of AIT, a significant decrease in medication usage was observed. Moreover, a marked improvement in AR severity was noted, with 85% of patients exhibiting mild grade, and only 15% experienced a moderate course of the disorder, compared to the AIT0 group ($p = 0.001$). The median total IgE level before therapy was 455.1 IU/mL (154.8–537.4), and after two courses of ASIT it was 136.2 IU/mL (88–484.7), $p = 0.27$. According to Bayesian analysis, it is likely that the total IgE will be lower after therapy, at a moderate probability (BF = 4.9). The median IgE level specific to Bet v1 before therapy was 100 kU/L (36.5–100), with high levels (> 100, beyond the range of test) detected in more than a half of the patients. Patients in the AIT+2 group had a median sIgE of 53.5 kU/L (38.8–100), $p = 0.71$. Bayesian analysis suggests that IgE levels decrease with a weak probability (BF = 3.4). In the total group of patients with allergic rhinitis, IgG4 Bet v1 was determined. In the group without ASIT, the median IgG4 level was 0.60 (0.16–1.0) mg/L, after ASIT, the specific IgG to birch was significantly increased to 2.16 (1.44–3.00) mg/L, $p = 0.02$, with moderate probability for increase (BF = 4.41). After ASIT, specific IgG to birch significantly increased to 2.16 mg/L (1.44–3.0), $p = 0.02$ and a moderate increase probability (BF = 4.41). ROC analysis of "IgG4 with repeated AIT course" model showed a good diagnostic potential, with AUC value of 0.87 and $p = 0.018$. Measurement of sIgE levels and IgG4 may be useful for assessing the efficacy of ASIT and understanding the immune changes. Further research and standardization of diagnostic technique may enhance the significance of these markers in clinical practice.

Keywords: allergen-specific immunotherapy, IgE Bet v 1, Birch allergen, Staloral

Введение

Заболевания с механизмом IgE сенсibilизации (аллергический ринит (АР) и астма, атопический дерматит) оказывают значительное длительное воздействие на здоровье и качество

жизни пациентов. Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) представляет собой метод лечения, целью которого является изменение иммунного ответа на внешние антигены с целью снижения симптомов аллергии и модификации иммунного ответа.

Измерение эффективности этой терапии является важным аспектом при планировании АСИТ и прогнозировании ее долговременной и кратковременной эффективности. В качестве маркеров эффективности АСИТ кроме субъективного восприятия пациента необходимо иметь надежные объективные маркеры [1]. На принятие решения о продолжении или завершении АСИТ влияет ряд факторов: приверженность к терапии, субъективная оценка физических и эмоциональных страданий, ожидание эффекта. К объективным методам относят снижение количества приступов, объем получаемой терапии, но на них тоже влияют внешние факторы. Проведение сравнений и оценки эффективности терапии у разных пациентов в случае неодинакового уровня цветения представляется сложной задачей.

В роли потенциальных предикторов эффективности АСИТ ранее были изучены prick-тесты, аллерген-специфический IgE, подклассы IgG4, IgG1, хемокины и цитокины, клеточные биомаркеры-кандидаты (Treg, Vreg, ILC, дендритные клетки, Tfh, Tfr), тест ингибирования IgE-FAB, большая часть из которых показала серьезные ограничения в части стандартизации, воспроизводимости результатов, а также технические сложности при их выполнении [1, 2]. Большинство применяются в экспериментальных исследованиях.

Необходимой задачей представляется выбор маркеров эффективности терапии из доступных тестов в аспекте контроля долговременной эффективности терапии и правильности подбора доз лечения. Для определения прогноза эффективности иммунотерапии аллергологами широко определяются общий (tIgE) и специфический IgE (sIgE) к экстрактам аллергенов и молекулярным белкам. Авторы обратили внимание на доступность для определения IgG к аллергенам пыльцы в диагностических лабораториях и рекомендации европейского общества аллергологов о потенциальной пользе маркера [1]. В практической работе возникают ситуации необходимости оценки серологической конверсии. В случае оценки при долговременном наблюдении используется метод парных сывороток (нарастания концентраций). Различия, полученные при таком методе, могут быть достоверными при динамическом исследовании. Нарастание концентраций на 10–20% может быть достоверно в данном случае. Однако, подобные изменения не применимы для использования в несвязанных группах, т. к. не позволяет с достаточной чувствительностью указать референсный интервал маркера особенно при значительной его вариабельности и предсказать эффект.

Цели исследования – изучить влияние перорального приема аллергена березы по предсезонно – сезонному протоколу на концентрации специфических иммуноглобулинов E и G классов и возможность оценки в несвязанных выборках.

Материалы и методы

Проведено одноцентровое поперечное исследование 26 пациентов с АР с сенсibilизацией к березе.

Вмешательство: проведение специфической иммунотерапии аллергеном пыльцы березы Staloral производства компании Stallergenes Greer по предсезонно-сезонной схеме в течение 2 курсов с длительностью декабря по май включительно. Доза устанавливалась индивидуально, исходя из переносимости препарата, и составляла 120–240 IR в сутки.

Исследуемые показатели

Эффективность АСИТ оценивалась врачом ретроспективно, исходя из опроса пациентов по изменению усредненного объема медикаментозной терапии за сезон цветений: нет – 0, легкое течение ринита использование 1 препарата с полным контролем симптомов – 1 балл; ринит средней степени, для контроля необходимо 2 препарата – 2; тяжелое течение ринита, 2 препарата один из которых интраназальный стероид не дают полного контроля – 3 балла.

Лабораторные показатели оценивались до назначения очередного курса иммунотерапии. Исследовались:

- общий иммуноглобулин IgE (tIgE), метод – электрохемилюминесцентный иммуноанализ (Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцария)
- IgE к мажорному аллергену березы Bet v 1, – иммунофлюоресценция на твердой фазе (ImmunoCAP) (Phadia 250, Phadia, Швеция).
- IgG4 – к мажорному аллергену березы, тест система (ImmunoCAP) (Phadia 250, Phadia, Швеция).

Для статистического анализа использовалась распространяемая свободно программа JASP 0.17.3 (JASP Team. JASP (Version 0.17.3) 2023. Available at: <https://jasp-stats.org/> 04.09.2023). Применялись методы описательной статистики, различия между группами устанавливались с помощью непараметрических критериев W Вилкоксона. Для установления корреляций применяли r_s Спирмена. Различия между номинальными значениями проверяли с помощью метода хи-квадрат с точным критерием Фишера. При традиционном анализе использовался традиционный критерий различий $p = 0,05$. Методы байесовской статистики использовались для вероятностного анализа в несвязанных группах. Для

ТАБЛИЦА 1. КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

TABLE 1. CLINICAL AND DEMOGRAPHIC DATA OF PATIENTS INCLUDED IN THE STUDY

Критерий Criteria	Группа АСИТ 2 AIT group 2	Группа АСИТ 0 AIT group 0
Количество, чел. Number, people	13	13
Возраст, годы Age, years	6 (5-19)	8 (7-24)
Стаж, годы Experience, years	3,5 (2,75-6,00)	5 (5-6)
Аллергический ринит, чел. Allergic rhinitis, people	13	13
Астма*, чел. Asthma*, people	7	7
Дерматит*, чел. Dermatitis*, person	6	2
Моноенсибилизация к березе, чел. Monosensitization to birch, people	1	4
Оральный аллергический синдром, чел. Oral allergic syndrome, people	5	4

Примечание. * – наличие эпизода астмы и (или) дерматита в течение последних 12 месяцев.

Note. *, the presence of an episode of asthma and (or) dermatitis during the last 12 months.

оценки предикторной способности маркеров построены ROC-кривые в программе SPSS 27.

Вероятностный анализ: при анализе малых групп велик шанс совершить ошибку первого рода, т. е. отвергнуть нулевую гипотезу о нахождении различий между группами. В подобных ситуациях при статистическом анализе используют робустные методы и вероятностный анализ Байеса. Фактор Байеса используется для сравнения двух конкурирующих гипотез и оценки того, какая из них более подходит к данным. Bayes Factor (BF) > 1 вероятно альтернативная гипотеза: 1-3 – слабая, 3-10 – умеренная, 10-30 сильная, 30-100 – очень сильная.

Исследуемые группы

Описание опытной группы АСИТ 2. В исследование включались пациенты после проведения курса АСИТ в течение 2 сезонов. Критериями включения были: возраст более 5 лет, сенсibilизация к мажорным аллергенам Bet v 1, стаж АСИТ – 2 предсезонно-сезонных курса и среднетяжелый АР в сочетании с бронхиальной астмой или без нее на момент начала терапии.

В качестве группы контроля выбраны наименее пациенты (группа АСИТ 0) – с установленным диагнозом «АР» среднетяжелого течения с клиническими проявлениями в течение более чем одного сезона, ранее не получавшие иммунотерапию.

Опытная и контрольные группы недостоверно отличались по возрасту (6 vs 8 лет, $p = 0,19$) и стажу заболевания (3,5 vs 5 лет, $p = 0,10$), по причине необходимости 2 лет для проведения АСИТ.

Количество пациентов с бронхиальной астмой (7 vs 7 чел.) было равно в обеих выборках. Атопический дерматит в исследуемой группе, получавшей АСИТ в течение последних 2 лет, встречался чаще, чем в контрольной с указанной степенью достоверности (6 vs 2, $\chi^2 = 2,9$, $p = 0,09$). Оральный аллергический синдром присутствовал в группах в равной степени и достоверно не отличался ($p = 0,79$). В основном пациенты, несмотря на детский возраст, были сенсibilизированными более чем к 1 аллергену к началу АСИТ-терапии (12 vs 9 чел., $p = 0,14$)

Данные представлены в таблице 1.

Результаты

В подавляющем большинстве случаев АСИТ-терапия препаратом Сталораль аллерген березы (Staloral birch) была эффективна. 2 курса АСИТ оказали значительное положительное влияние на симптомы. Значения эффективности АСИТ по балльной шкале тяжести, исходя из потребления медикаментов пациентами, достоверно различались. До терапии в группе АСИТ 2, 92% пациентов ретроспективно имели среднюю тяжесть АР (2 балла по шкале оценки необходимости в

медикаментах) и остальные – тяжелый ринит (3 балла). После 2 курсов АСИТ в исследуемой группе тяжелый ринит не отмечался, 15% имели среднетяжелое течение и 85% – легкое течение ($p = 0,001$). Данные поддерживают утверждение об эффективности АСИТ после 2 курсов терапии и целесообразности использования серологическим маркером.

Иммуноглобулин Е

Традиционные маркеры сенсибилизации – это sIgE и tIgE, определяемые по вариабельному Fab-фрагменту и свободному константному Fc-фрагменту иммуноглобулина соответственно.

Общий IgE

Характеристики приведены в таблице 2. В группе без терапии медиана tIgE равна 455,1 (154,8-537,4) МЕ/мл. Средние значения в исследуемой группе (АСИТ 2) были ниже: 136,2 (88,0-484,7) МЕ/мл. Несмотря на разницу медиан, достоверность составила $p = 0,27$, что связано с большой вариабельностью этих показателей. Возможно, требуется отслеживание исключительно динамических изменений у конкретного пациента для практического использования. Байесовский анализ подтверждает, что существует умеренная вероятность найти более низкий tIgE группе АСИТ 2 ($BF = 4,9$).

Специфический IgE Bet v 1

Специфические IgE к мажорному аллергену Bet v 1 в группе АСИТ 0 имели медианные значения 100 (36,5-100,0) кЕ/л. Обращает на себя внимание, что более половины обследуемых имели крайне высокие показатели (> 100 кЕ/л), находившиеся за границами возможностей точного определения эталонной тест-системы Immunosar, используемой в исследовании. Пациенты, которые провели 2 курса предсезонного АСИТ, имели

в среднем медианы 53,5 (38,8-100,0). Различия между группами не смогли достигнуть критического значения ($p = 0,71$) (рис. 1). Байесовский анализ поддерживает вероятность того, что IgE Bet v 1 снижается в нашей выборке с умеренной силой, $BF = 3,4$. Невозможность надпорогового определения специфического IgE более чем в 25% случаев в нашей выборке значительно затрудняет оценку специфических иммуноглобулинов, так как они остаются крайне высокими даже после курса лечения. Практическому внедрению метода препятствуют ограничение референсов тест-системы и высокого размаха показателей tIgE и sIgE.

Дополнительно отмечено, что пациенты с бронхиальной астмой в обеих группах имели большие средние значения IgE Bet v 1 по сравнению с пациентами с исключительно АР: 100 (56,8-100) vs 42,2 (23,0-99,5), $p = 0,018$. Разница между концентрациями общего IgE в группе астмы и без нее не была достоверной, $p = 0,32$.

Моносенсибилизация закономерно влияет на концентрацию общего IgE. В группе моносенсибилизированных пациентов медиана суммарного (общего) IgE была меньше 153,1 (37,5-156,8) vs 455 (106,0-537,4) $p = 0,07$. Этот факт важен для понимания неприменимости индексов отношения tIgE/sIgE по причине вклада иных аллергенов в показатель суммарного иммуноглобулина.

Специфические иммуноглобулины IgG4

IgG4 – специфический иммуноглобулин, предположительно формирующийся как блокирующее антитело в ходе индукции естественной и индуцированной толерантности. В общей группе пациентов с АР без разделения по критерию проведенного АСИТ показатель обнаруживался в концентрациях от 0,09 до 3,47 мг/л, средние кон-

ТАБЛИЦА 2. ХАРАКТЕРИСТИКИ IGE В ГРУППАХ

TABLE 2. CHARACTERISTICS OF IGE IN THE GROUPS

Значение Meaning	Группа АСИТ 0 AIT group 0		Группа АСИТ 2 AIT group 2	
	Общий IgE Total IgE	IgE Bet v 1	Общий IgE Total IgE	IgE Bet v 1
Медиана, квартили Median, quartiles	463,1 (156,3-638,5)	100 (34,5-100,0)	121,1 (91,3-477,4)	50,2 (39,2-100,0)
Среднее и σ Average and σ	518,4±500,0	71,0±39,6	394,9±487,0	61,4±37,7
Минимум Minimum	37,5	1,15	1,650	0,74
Максимум Maximum	1503	100	1600	100

Примечание. Критерий Шапиро–Уилка, $p < 0,05$ во всех случаях.

Note. Shapiro–Wilk test, $p < 0.05$ in all cases.

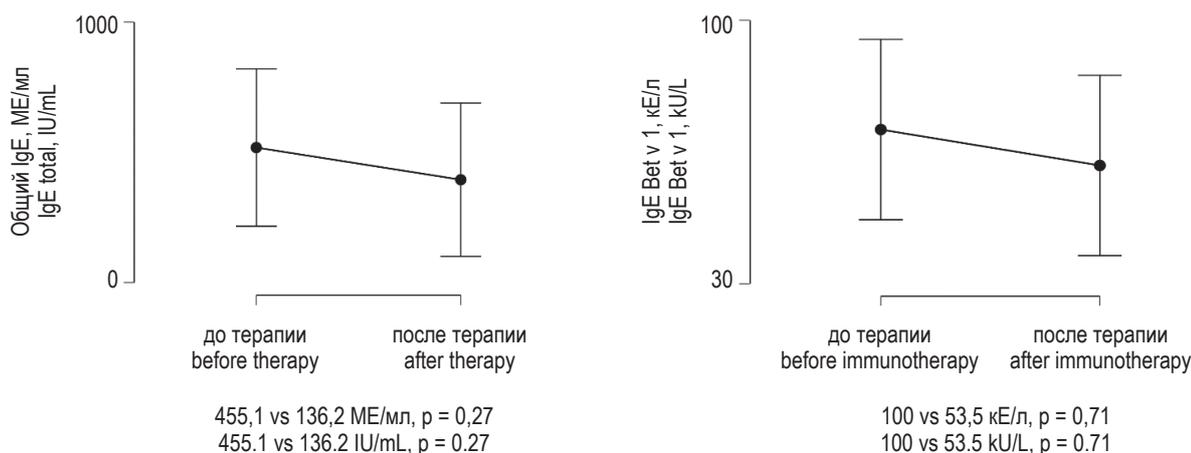


Рисунок 1. Сравнение общего и специфического IgE в группах без терапии и после 2 курсов АСИТ

Figure 1. Comparison of total and specific IgE in groups without therapy and after 2 courses of AIT

центрации IgG4 составили 1,09 (0,47-2,16) мг/л. Наличие астмы и полисенсibilизация не влияли на концентрацию специфического IgG4 к березе.

В группе АСИТ 0 (без терапии) медиана IgG4 была 0,60 (0,16-1,0) мг/л после проведения 2 курсов лечения концентрация сывороточного иммуноглобулина G4 обнаруживалась на достоверно более высоком уровне и составила 2,16 (1,44-3,00) мг/л, $p = 0,02$ (рис. 2).

Обнаружено, что после проведенного АСИТ 75% пациентов имели концентрации IgG4 > 1. Байесовская статистика показывает, что в группе АСИТ 2 можно с умеренной вероятностью

определить IgG4 Bet v 1 выше, чем до лечения (BF = 4,41).

ROC-анализ чувствительности и специфичности модели «IgG4 после 2 курсов АСИТ» для предсказания показывает хорошие возможности для диагностики. Область площади под кривой составила значительные 0,87 с значимостью $p = 0,018$. Условный уровень чувствительности IgG4, по нашему мнению, лежит в диапазоне 1-1,5 единиц (рис. 3).

Корреляционный анализ

При проведении корреляционного анализа выявлены следующие закономерности. В общей группе пациентов с АР с сенсibilизацией к пыльце березы IgE общий и специфический показывают содружественную динамику и высоко и достоверно коррелируют между собой: коэффициент Спирмена составляет 0,73, $p < 0,001$, с большим размером эффекта (Fisher's $z = 0,88 \pm 0,22$). Эта корреляция является очевидной, поскольку по сути специфический IgE это части молекулы общего IgE, но не равна единице для полисенсibilизированных пациентов.

Корреляционный анализ подтверждает положительную связь курсов АСИТ и высокого уровня IgG4 с коэффициентом 0,47, $p = 0,07$. Анализ поддерживает вывод о применимости IgG на практике.

Между общим IgE и специфическим IgG4 получены достоверные, умеренно сильные отрицательные связи – rho Спирмена = -0,59, $p = 0,02$, с силой эффекта (Fisher's $z = 0,67 \pm 0,29$). IgE имеют умеренные тенденции снижаться после терапии в противоположность повышению блокирующих IgG4 (рис. 4).

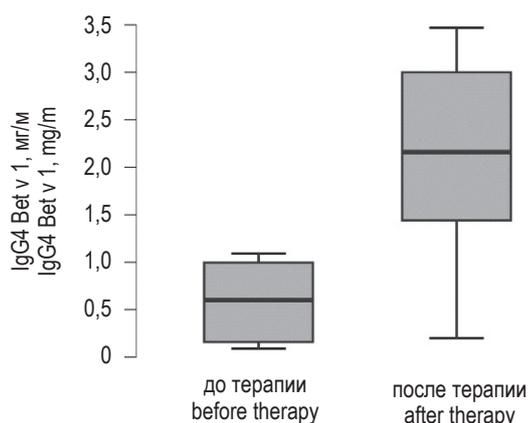


Рисунок 2. Сравнение концентраций IgG4 в группах пациентов, не получавших АСИТ и после 2 курсов терапии

Figure 2. Comparison of IgG4 concentrations in the groups of patients who did not receive AIT and after 2 courses of therapy

Корреляционных связей с достаточной достоверностью между движением уровней IgE Bet v 1 и IgG4 Bet v 1 в общей группе не найдено, — rho Спирмена = -0,22, p = 0,45. Причина этого, как представляется авторам, — это несовершенство системы оценки IgE Bet v 1. Около половины значений исследования у пациентов до лечения и 25% после терапии лежат в области > 100 кЕ/л и делают анализ неприменимым. Графический анализ показывает сходные отрицательные тренды на разнонаправленное повышение IgE и IgG в ходе АСИТ-терапии.

Обсуждение

Аллерген-иммунотерапия является наиболее доказательным методом лечения сезонного АР, воздействующим на все патогенетические механизмы аллергии и обеспечивающим стойкую ремиссию после ее окончания [2, 3, 4, 5].

В основе АСИТ лежит подавление аллергического воспаления благодаря продукции блокирующих антител, в том числе IgG4, IgG1, IgA, за которой следует снижение аллерген-специфических Th2-ответов, десенсибилизация эффекторных и стимуляция регуляторных клеток [2, 3, 6].

Несмотря на то, что АСИТ является эффективным и безопасным методом лечения, не все пациенты отвечают на терапию. С точки зрения персонализированной медицины, существует потребность в простых лабораторных биомаркерах, которые могли бы прогнозировать клинический ответ на АСИТ, являться ориентиром для ее прекращения, предсказывать возможный рецидив аллергического заболевания и необходимость проведения повторных курсов [6]. В качестве потенциальных предикторов эффективности АСИТ у пациентов, сенсibilизированных к березе, нами были исследованы показатели tIgE, а также sIgE и sIgG4 к антигенам березы после 2 курсов лечения АСИТ по сравнению с пациентами, не получавшими иммунотерапию.

Уровень IgE общего у пациентов, получавших АС

ИТ оказался существенно ниже по сравнению с контрольной группой, однако различия не были статистически значимы. Иммуноглобулин Е играет ключевую роль в аллергических реакциях и часто повышается у пациентов с аллергией. Во время проведения аллерген-иммунотерапии показатели tIgE первоначально увеличиваются, затем закономерно снижаются на протяжении месяцев или лет [7]. Однако ценность tIgE в прогнозировании эффективности АСИТ не однозначна [8]. В ряде исследований показано, что уровень tIgE до лечения коррелирует с клиническим ответом на АСИТ клещом домашней пыли и может быть полезным при отборе пациентов

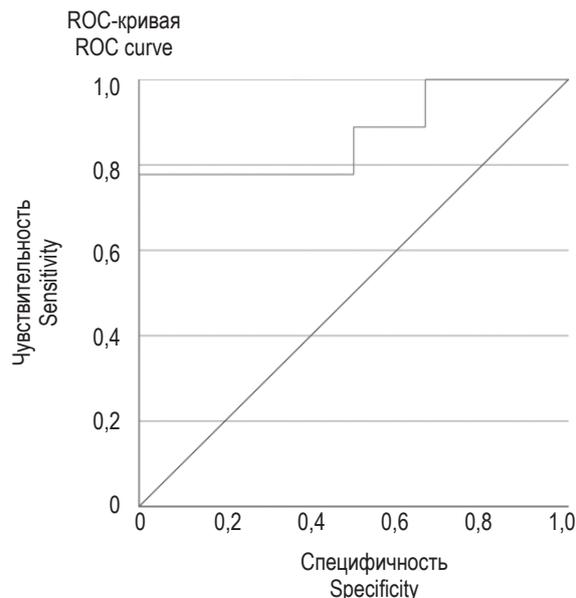


Рисунок 3. ROC-анализ применимости IgG4 для диагностики успешности АСИТ

Figure 3. ROC analysis of the applicability of IgG4 for diagnosing the success of AIT

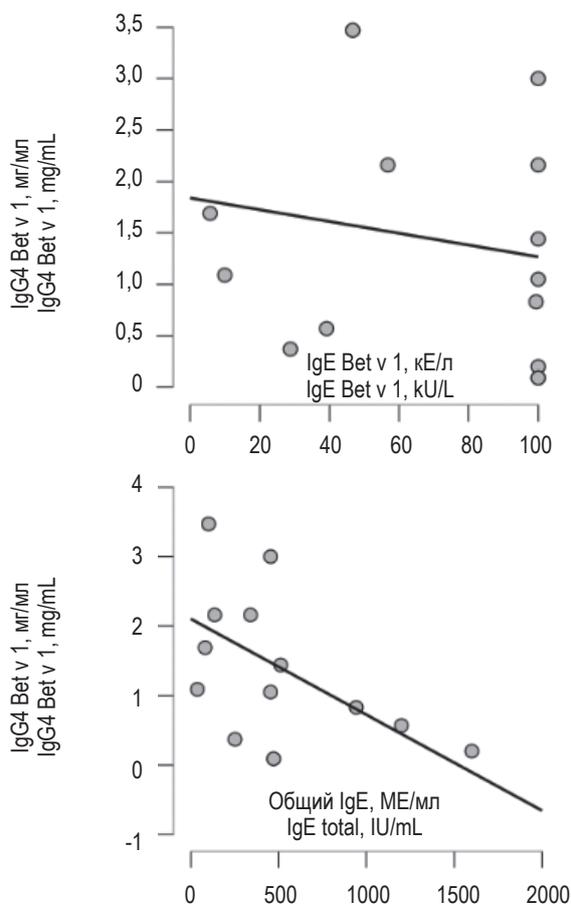


Рисунок 4. Корреляционные связи между специфическими IgG и IgE к аллергенам березы

Figure 4. Correlations between specific IgG and IgE to birch allergens

на иммунотерапию [9, 10, 11]. Установлено снижение tIgE при проведении АСИТ у пациентов, сенсibilизированных к пыльце растений и клещу домашней пыли [12, 13].

При этом другие авторы не подтвердили эти данные при проведении СЛИТ пылью трав и домашней пылью [14, 15, 16, 17]. Причина может быть связана с различной дозой получаемого аллергена и путями введения препарата. Кроме того, как мы показали выше, для полисенсibilизированных пациентов вклад иной сенсibilизации может уменьшать корреляцию на снижение показателя.

Показатели специфического IgE к мажорному аллергену березы Bet v 1 после 2 лет иммунотерапии были ниже, чем при планировании АСИТ. Однако статистически значимая разница в группах не получена, что может быть связано с широким размахом значений sIgE [18], а также с ограничением используемой тест-системы Immunocap. Установлено увеличение медиан sIgG4 Bet v 1 в 3,6 раза, и показана его отрицательная корреляция с tIgE.

sIgG4 обладает способностью ингибировать специфические аллергены в сыворотке, и его нарастание используется в исследованиях по изучению эффективности АСИТ как вторичная конечная точка сероконверсии, свидетельствующая об иммунном взаимодействии с лекарственным аллергеном [12, 13, 14].

Значение профилей антител sIgE и sIgG4 для прогнозирования эффективности АСИТ обсуждается несколько лет. Определение sIgE наряду с кожными пробами является первым уровнем стратификации при назначении АСИТ и является критерием для ее назначения [6].

В исследовании G. Ciprandi и M. Silvestri показано, что sIgE > 9,5 кЕА/л к клещу домашней пыли; sIgE > 9,74 кЕА/л – березе; sIgE > 8,04 кЕА/л – париярии (Parietaria, Крапивные) являются предикторами эффективности СЛИТ с высоким уровнем чувствительности и специфичности [9]. Однако это наблюдение включало небольшое количество пациентов и отличалось несоответствием размеров выборки ответивших и не ответивших на АСИТ [19].

В динамике наблюдения за пациентами установлено, что в течение первых месяцев АСИТ содержание sIgE транзитивно увеличивается [6, 8, 20], что не сопровождается усилением клинических симптомов [20] и в большей степени касается периферической крови, нежели дыхательных путей [21].

Уже через 6-12 месяцев после начала АСИТ уровень sIgE постепенно снижается, что связано с уменьшением числа аллерген-специфических плазматических клеток в красном костном моз-

ге [3, 8, 22, 23], увеличением продукции IL-10 и TGF- β , формированием регуляторных лимфоцитов (Treg, Breg, EКreg), а также синтезом sIgG4 вместо sIgE [24].

У чувствительных к пыльце пациентов десенсibilизация предотвращает повышение sIgE в сезон пыления [8]. Однако уровень снижения sIgE не всегда коррелирует с клиническим ответом и не во всех случаях позволяет выявить пациентов, неэффективно отвечающих на иммунотерапию [25].

В ряде исследований не получено снижение sIgE в результате иммунотерапии, в том числе после АСИТ клещом домашней пыли [15, 16, 26] и пылью сорных трав [27, 28, 29] при достаточном клиническом эффекте.

Определение коэффициента tIgE/sIgE в качестве предиктора АСИТ также продемонстрировало противоречивую эффективность [6]. С одной стороны, обнаружена значительная корреляция между индексом sIgE/tIgE и клиническим ответом на АСИТ пылью трав, оливы, клещом домашней пыли [9, 31]. Показана его высокая чувствительность и специфичность для прогнозирования краткосрочной эффективности СЛИТ клещом домашней пыли и достоверно снижение показателей после полного курса АСИТ пылью трав и клещом домашней пыли [32, 33, 34]. Другие исследования не подтвердили эти результаты [28, 35, 36].

Следует отметить, что одним из факторов, затрудняющих применение коэффициента tIgE/sIgE на практике, является отсутствие эквивалентности между единицами измерения tIgE и sIgE [1]. Необходимы дополнительные исследования с использованием молекулярной аллергодиагностики для определения надежности предиктивного потенциала коэффициента tIgE/sIgE при выполнении АСИТ [1, 6, 18].

Успешная АСИТ приводит к продукции sIgG4 [1, 6, 18, 37] с увеличением его содержания в десятки раз и заметной динамикой нарастания уже через месяц после начала АСИТ [3, 8], что коррелирует с развитием толерантности и уменьшением симптомов гиперчувствительности. В нашей работе в ходе проведения АСИТ-терапии в рекомендованных дозах в ходе 2 курсов (около 10 месяцев) мы смогли добиться нарастания концентрации примерно в 4 раза, однако рост в десятки раз не наблюдался.

Показано, что высокоavidный и высокоафинный sIgG4 способен конкурировать с sIgE за связывание аллергена, предотвращать дегрануляцию тучных клеток и базофилов [38, 39], ингибировать презентацию аллергена Т-лимфоцитам и образование иммунных комплексов за счет функциональной моновалентности [40].

В многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в Чехии, Финляндии, Германии, Латвии, Литве, Польше и России, продемонстрирован долгосрочный клинический эффект у подростков и взрослых, получавших ПКИТ аллергеном березы, по сравнению с плацебо, что сопровождалось существенным снижением sIgE и сохранением повышенного по сравнению с базальным уровнем sIgG4 через 3 года и 5 лет после начала АСИТ [41].

Успешная ПКИТ аллергеном тимофеевки способствовала увеличению sIgG4 и коррелировала с уменьшением уровня sIgE у пациентов, сенситизированных к пыльце луговых трав [42]. Установлено, что уровни sIgE Phlp1 и sIgE Phlp5 предсказывали повышение sIgG4 в фазе увеличения дозы АСИТ [42].

В исследовании Yang L. et al. показано увеличение sIgG4 к компонентам домашней пыли *Derp 1*, *Derf 1*, *Derp 2* и *Derf 2*, *Derp 21* через 18 месяцев после начала ПКИТ, при этом показатели

sIgE оставались на исходном уровне. Не получено корреляций sIgG4 и IgE с улучшением клинических показателей [40]. Продемонстрировано увеличение IgG4 после иммунотерапии пылью трав [30].

Авторы надеются, что исследование в реальной практике при использовании аллергенных экстрактов березы Staloral 300 ИП с использованием доступных тест-систем Immunoscar внесет некоторую долю ясности в динамику изменения антител у детей в ходе специфической иммунотерапии.

Заключение

Измерение уровней sIgE и IgG4 может быть полезным инструментом для оценки эффективности АСИТ и понимания иммунологических процессов, происходящих при лечении аллергических заболеваний. Дальнейшие исследования и стандартизация методологии могут усилить значение этих маркеров в клинической практике.

Список литературы / References

1. Барычева Л.Ю., Душина Л.В., Масальский С.С. Оценка эффективности подкожной иммунотерапии пыльцевыми аллергенами сорных трав // Аллергология и иммунология в педиатрии, 2022. Т. 1. С. 16-26. [Barycheva L.Yu., Dushina L.V., Masalskiy S.S. Evaluation of the effectiveness of subcutaneous pollen weed pollen allergens. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii = Allergology and Immunology in Paediatrics*, 2022, Vol. 1, pp. 16-26. (In Russ.)]
2. Барычева Л.Ю., Душина Л.В., Медведенко Ю.Н. Изменение реактивности базофилов и синтеза специфических иммуноглобулинов E под влиянием аллерген-иммунотерапии // Аллергология и иммунология в педиатрии, 2021. Т. 1. С. 15-23. [Barycheva L.Yu., Dushina L.V., Medvedenko Yu.N. Changes in basophil reactivity and synthesis of specific immunoglobulins E influenced by allergen-immunotherapy. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii = Allergology and Immunology in Paediatrics*, 2021, Vol. 1, pp. 15-23. (In Russ.)]
3. Душина Л.В., Барычева Л.Ю., Минасян М.В. Молекулярная алергодиагностика и оптимизация алергенспецифической иммунотерапии при сенситизации к пыльце сорных трав // Медицинский вестник Северного Кавказа, 2020. Т. 15, № 3. С. 422-423. [Dushina L.V., Barycheva L.Yu., Minasyan M.M. Molecular allergy diagnostics and improving allergen-specific immunotherapy in the cases of sensitization to weed pollen. *Meditinskii vestnik Severnogo Kavkaza = Medical News of North Caucasus*, 2020, Vol. 15, no. 3, pp. 422-423. (In Russ.)]
4. Akdis M., Akdis C.A. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2014, Vol. 133, no. 3, pp. 621-631.
5. Alvaro-Lozano M., Akdis C.A., Akdis M., Alviani C., Angier E., Arasi S., Arzt-Gradwohl L., Barber D., Bazire R., Cavkaytar O., Comberiati P., Dramburg S., Durham S.R., Eifan A.O., Forchert L., Halken S., Kirtland M., Kucuksezer U.C., Layhadi J.A., Matricardi P.M., Muraro A., Ozdemir C., Pajno G.B., Pfaar O., Potapova E., Riggioni C., Roberts G., Rodríguez Del Río P., Shamji M.H., Sturm G.J., Vazquez-Ortiz M. EAACI allergen immunotherapy user's guide. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2020, Vol. 31, no. 25, pp. 1-101.
6. Andorf S., Borres M.P., Block W., Tupa D., Bollyky J.B., Sampath V., Elizur A., Lidholm J., Jones J.E., Galli S.J., Chinthrajah R.S., Nadeau K.C. Association of Clinical Reactivity with Sensitization to Allergen Components in Multifood-Allergic Children. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2017, Vol. 5, no. 5, pp. 1325-1334.e4.
7. Baba S.M., Rasool R., Gull A., Qureshi T.A., Beigh A.H., Qadri Q., Shah Z.A. Effectiveness of sublingual immunotherapy in the treatment of HDM-Induced nasobronchial allergies: a 3-year randomized case-control study from Kashmir. *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 12, 723814. doi: 10.3389/fimmu.2021.723814.

8. Baron-Bodo V., Horiot S., Lautrette A., Chabre H., Drucbert A.S., Danzé P.M., Sénéchal H., Peltre G., Galvain S., Zeldin R.K., Horak F., Moingeon P. Heterogeneity of antibody responses among clinical responders during grass pollen sublingual immunotherapy. *Clin. Exp. Allergy*, 2013, Vol. 43, no. 12, pp. 1362-1373.
9. Ciprandi G., Silvestri M. Serum specific IgE: A biomarker of response to allergen immunotherapy. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, 2014, Vol. 24, no. 1, pp. 35-39.
10. Di Lorenzo G., Mansueto P., Pacor M.L., Rizzo M., Castello F., Martinelli N., Ditta V., Lo Bianco C., Leto-Barone M.S., D'Alcamo A., Di Fede G., Rini G.B., Ditto A.M. Evaluation of serum s-IgE/total IgE ratio in predicting clinical response to allergen-specific immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2009, Vol. 123, no. 5, pp. 1103-1110. doi: 10.1016/j.jaci.2009.04.014.
11. Eckl-Dorna J., Villazala-Merino S., Linhart B., Karaulov A.V., Zhernov Y., Khaitov M., Niederberger-Leppin V., Valenta R. Allergen-specific antibodies regulate secondary allergen-specific immune responses. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 9, 3131. doi: 10.3389/fimmu.2018.03131.
12. Eifan A.O., Akkoc T., Yildiz A., Keles S., Ozdemir C., Bahceciler N.N., Barlan I.B. Clinical efficacy and immunological mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy in asthmatic/rhinitis children sensitized to house dust mite: an open randomized controlled trial. *Clin. Exp. Allergy*, 2010, Vol. 40, pp. 922-932.
13. Frew A.J. Allergen immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010, Vol. 125, no. 2, Suppl. 2, pp. S306-S313.
14. Gorelik M., Narisety S.D., Guerrerio A.L., Chichester K.L., Keet C.A., Bieneman A.P., Hamilton R.G., Wood R.A., Schroeder J.T., Frischmeyer-Guerrero P.A. Suppression of the immunologic response to peanut during immunotherapy is often transient. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2015, Vol. 135, no. 5, pp. 1283-1292.
15. Izmailovich M., Semenova Y., Abdushukurova G., Mukhamejanova A., Dyussupova A., Faizova R., Gazaliyeva M., Akhvlediani L., Glushkova N., Kalmakhanov S., Bjørklund G. Molecular Aspects of Allergen-Specific Immunotherapy in Patients with Seasonal Allergic Rhinitis. *Cells*, 2023, Vol. 12, no. 3, 383. doi: 10.3390/cells12030383.
16. James L.K., Shamji M.H., Walker S.M., Wilson D.R., Wachholz P.A., Francis J.N., Jacobson M.R., Kimber I., Till S.J., Durham S.R. Long-term tolerance after allergen immunotherapy is accompanied by selective persistence of blocking antibodies. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2011, Vol. 127, no. 2, pp. 509-516. doi: 10.1016/j.jaci.2010.11.011.
17. Karakoc-Aydiner E., Eifan A.O., Baris S., Gunay E., Akturk E., Akkoc T., Bahceciler N.N., Barlan I.B. Long-term effect of sublingual and subcutaneous immunotherapy in dust mite-allergic children with asthma/rhinitis: a 3-year prospective randomized controlled trial. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, 2015, Vol. 25, no. 5, pp. 334-342.
18. Karaman S., Can D., Erdem S.B., Nacaroglu H.T., Karkiner C.S., Gunay I. Is there any parameter helpful for predicting a suitable candidate for mite immunotherapy? *Iran J. Allergy Asthma Immunol.*, 2016, Vol. 15, no. 2, pp. 105-111.
19. Keskin O., Tuncer A., Adalioglu G., Sekerel B.E., Saçkesen C., Kalayci O. The effects of grass pollen allergoid immunotherapy on clinical and immunological parameters in children with allergic rhinitis. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2006, Vol. 17, no. 6, pp. 396-407.
20. Kucuksezer U.C., Ozdemir C., Cevhertas L., Ogulur I., Akdis M., Akdis C.A. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and allergen tolerance. *Allergol. Int.*, 2020, Vol. 69, no. 4, pp. 549-560.
21. Lam H.Y., Tergaonkar V., Ahn K.S. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and food allergies. *Biosci. Rep.*, 2020, Vol. 40, no. 4, p. BSR20200256. doi: 10.1042/BSR20200256.
22. Li Q., Li M., Yue W., Zhou J., Li R., Lin J., Li Y. Predictive factors for clinical response to allergy immunotherapy in children with asthma and rhinitis. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2014, Vol. 164, no. 3, pp. 210-217.
23. Liu W., Zeng Q., Luo R. Predictors for short-term efficacy of allergen-specific sublingual immunotherapy in children with allergic rhinitis. *Mediators. Inflamm.*, 2020, Vol. 2020, 1847061. doi: 10.1155/2020/1847061.
24. Novak N., Worm M., Staubach P., Jutel M., Sager A., Pfaar O. Subcutaneous birch pollen allergen immunotherapy with a depigmented polymerized extract shows only sustained and long-term efficacy in a subgroup of monosensitized adults and adolescents with allergic rhinitis. *Clin. Transl. Allergy*. 2022, Vol. 12, no. 10, e12185. doi: 10.1002/ct2.12185.
25. Pfaar O., Ankermann T., Augustin M., Bubel P., Böing S., Brehler R., Eng P.A., Fischer P.J., Gerstlauer M., Hamelmann E., Jakob T., Kleine-Tebbe J., Volkmar Kopp M., Lau S., Mülleneisen N., Müller C., Nemat K., Pfützner W., Saloga J., Strömer K., Schmid-Grendelmeier P., Schuster A., Sturm G.J., Taube C., Szépfalusi Z., Vogelberg C., Wagenmann M., Wehrmann W., Werfel T., Wöhrl S., Worm M., Wedi B.; Commenting participation and process support: Kaul S., Mahler V., Schwalfenberg A. Guideline on allergen immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2K Guideline of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), Society

of Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), Medical Association of German Allergologists (AeDA), Austrian Society of Allergology and Immunology (ÖGAI), Swiss Society for Allergology and Immunology (SSAI), German Dermatological Society (DDG), German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), Society of Pediatric Pulmonology (GPP), German Respiratory Society (DGP), German Professional Association of Otolaryngologists (BVHNO), German Association of Paediatric and Adolescent Care Specialists (BVKJ), Federal Association of Pneumologists, Sleep and Respiratory Physicians (BdP), Professional Association of German Dermatologists (BVDD). *Allergol. Select.*, 2022, Vol. 6, pp. 167-232.

26. Rahman R.S., Wesemann D.R. Immunology of allergen immunotherapy. *Immunother. Adv.*, 2022, Vol. 2, no. 1, Itac022. doi: 10.1093/immadv/ltac022.

27. Rispens T., Huijbers M.G. The unique properties of IgG4 and its roles in health and disease. *Nat. Rev. Immunol.*, 2023, Vol. 23, no. 11, pp. 763-778.

28. Rolinck-Werninghaus C., Kopp M., Liebke C., Lange J., Wahn U., Niggemann B. Lack of detectable alterations in immune responses during sublingual immunotherapy in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis to grass pollen. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2005, Vol. 136, no. 2, pp. 134-141.

29. Sahiner U.M., Giovannini M., Escribese M.M., Paoletti G., Heffler E., Alvaro Lozano M., Barber D., Canonica G.W., Pfaar O. Mechanisms of allergen immunotherapy and potential biomarkers for clinical evaluation. *J. Pers. Med.*, 2023, Vol. 13, no. 5, 845. doi: 10.3390/jpm13050845.

30. Şahin E., Bafaqeeh S.A., Güven S.G., Çetinkaya E.A., Muluk N.B., Coşkun Z.O., Lopatin A., Kar M., Pinarbasli M.O., Cingi C. Mechanism of action of allergen immunotherapy. *Am J. Rhinol. Allergy.*, 2016, Vol. 30, no. 5, pp. 1-3.

31. Sainte-Laudy J., Touraine F., Cluzan D., Belle Moudourou F. Follow-up of venom immunotherapy on flow cytometry and definition of a protective index. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2016, Vol. 170, no. 4, pp. 243-250.

32. Santos AF, James L.K., Bahnson H.T., Shamji M.H., Couto-Francisco N.C., Islam S., Houghton S., Clark A.T., Stephens A., Turcanu V., Durham S.R., Gould H.J., Lack G. IgG4 inhibits peanut-induced basophil and mast cell activation in peanut-tolerant children sensitized to peanut major allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2015, Vol. 135, pp. 1249-1256.

33. Sayed K.M., Kamel A.G., Ali A.H. One-year evaluation of clinical and immunological efficacy and safety of sublingual versus subcutaneous allergen immunotherapy in allergic conjunctivitis. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 2019, Vol. 257, no. 9, pp. 1989-1996.

34. Scadding G.W., Calderon M.A., Shamji M.H., Eifan A.O., Penagos M., Dumitru F., Sever M.L., Bahnson H.T., Lawson K., Harris K.M., Plough A.G., Panza J.L., Qin T., Lim N., Tchao N.K., Togias A., Durham S.R. Immune tolerance network GRASS study team. Effect of 2 years of treatment with sublingual grass pollen immunotherapy on nasal response to allergen challenge at 3 years among patients with moderate to severe seasonal allergic rhinitis: The GRASS randomized clinical trial. *JAMA*, 2017, Vol. 317, no. 6, pp. 615-625.

35. Schmid J.M., Würtzen P.A., Dahl R., Hoffmann H.J. Pretreatment IgE sensitization patterns determine the molecular profile of the IgG4 response during up dosing of subcutaneous immunotherapy with timothy grass pollen extract. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2016, Vol. 137, no. 2, pp. 562-570.

36. Shamji M.H., Durham S.R. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2017, Vol. 140, no. 6, pp. 1485-1498.

37. Shamji M.H., Kappen J.H., Akdis M., Jensen-Jarolim E., Knol E.F., Kleine-Tebbe J., Bohle B., Chaker A.M., Till S.J., Valenta R., Poulsen L.K., Calderon M.A., Demoly P., Pfaar O., Jacobsen L., Durham S.R., Schmidt-Weber C.B. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper. *Allergy*, 2017, Vol. 72, no. 8, pp. 1156-1173.

38. Sindher S.B., Long A., Acharya S., Sampath V., Nadeau K.C. The use of biomarkers to predict aero-allergen and food immunotherapy responses. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2018, Vol. 55, no. 2, pp. 190-204.

39. Sun W., Pan L., Yu Q., Sun Y., Zeng X., Bai X., Li M. The skin prick test response after allergen immunotherapy in different levels of tIgE children with mite sensitive Asthma/Rhinitis in South China. *Hum. Vaccin Immunother.*, 2018, Vol. 14, no. 10, pp. 2510-2515.

40. Yang L., Yang Y., Xu Q., Zhang W., Jiang Q., Li W., Wang Y., Ma D., Lin X., Sun B., Zhu R. Specific IgE and IgG4 profiles of house dust mite components in allergen-specific immunotherapy. *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 12, 786738. doi: 10.3389/fimmu.2021.786738.

41. Zeng Y., Xiao H., Gao S., Li J., Yang C., Zeng Q., Luo X., Luo R., Chen X., Liu W. Efficacy and immunological changes of sublingual immunotherapy in pediatric allergic rhinitis. *World Allergy Organ J*, 2023, Vol. 16, no. 7, 100803. doi: 10.1016/j.waojou.2023.100803.

42. Zidarn M., Kosnik M., Silar M. Bajrović N., Korošec Sustained P. Effect of grass pollen subcutaneous immunotherapy on suppression of allergen-specific basophil response; a real-life, nonrandomized controlled study. *Allergy*, 2015, Vol. 70, pp. 547-555.

Авторы:

Смолкин Ю.С. — д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии, Академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва, Россия

Масальский С.С. — к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и педиатрии Медицинского университета «Реавиз», Москва; ассистент кафедры иммунологии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ставрополь, Россия

Куропатникова Е.А. — аспирант кафедры клинической иммунологии и аллергологии Академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва, Россия

Барычева Л.Ю. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой иммунологии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ставрополь, Россия

Козьмова Н.А. — ассистент кафедры иммунологии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ставрополь, Россия

Authors:

Smolkin Yu.S., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Clinical Immunology and Allergology, Academy of Postgraduate Education, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russian Federation

Masalskiy S.S., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Pediatrics, Moscow Medical University “Reaviz”, Moscow; Assistant Professor, Department of Immunology with a Course of Continuing Professional Education, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

Kuropatnikova E.A., Postgraduate Student, Department of Clinical Immunology and Allergology, Academy of Postgraduate Education, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russian Federation

Barycheva L.Yu., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Immunology with a Course of Continuing Professional Education, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

Kozmova N.A., Assistant Professor, Department of Immunology with a Course of Continuing Professional Education, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

Поступила 08.08.2024

Отправлена на доработку 22.09.2024

Принята к печати 22.03.2025

Received 08.08.2024

Revision received 22.09.2024

Accepted 22.03.2025

ПОПУЛЯЦИОННЫЙ ИММУНИТЕТ К ВИРУСУ ГЕПАТИТА А У НАСЕЛЕНИЯ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА И ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ

Попова А.Ю.¹, Горбунова А.Ю.², Останкова Ю.В.², Егорова С.А.²,
Рейнгардт Д.Э.², Иванова А.Р.², Щемелев А.Н.², Дрозд И.В.²,
Жимбаева О.Б.², Данилова Е.М.², Миличкина А.М.², Ежлова Е.Б.¹,
Мельникова А.А.¹, Башкетова Н.С.³, Буц Л.В.², Тотолян Арег А.²

¹ Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Россия

² ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по городу Санкт-Петербургу и Ленинградской области, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. В 2023 г. в Российской Федерации было зарегистрировано 3545 случаев заболеваний вирусным гепатитом А (ГА), показатель заболеваемости составил 2,42 на 100 тыс. населения. Острый ГА составил наибольшую долю в структуре заболеваемости острых вирусных гепатитов – 61%, причем по сравнению с 2010 г. его удельный вес вырос в 1,3 раза (55% – в 2010 г.). В настоящее время специфического лечения ГА не существует. Самым эффективным методом элиминации вирусного гепатита А в популяции остается вакцинация. В 2023 г. в стране было привито 423 855 человек, в том числе 171 161 детей в возрасте до 17 лет включительно. Целью нашей работы стало оценить серопревалентность IgG-антител к вирусу гепатита А в популяции Санкт-Петербурга и Ленинградской области в зависимости от инфекционно-вакцинального статуса и социо-демографических характеристик. В рамках популяционного исследования было обследовано 6773 волонтера из г. Санкт-Петербурга и Ленинградской области в возрасте от 1 года до 70+ лет. Волонтеров стратифицировали на 9 возрастных групп: 1-5 лет (n = 370), 6-11 лет (n = 511), 12-17 лет (n = 538), 18-29 лет (n = 792), 30-39 лет (n = 838),

Адрес для переписки:

Останкова Юлия Владимировна
ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
197101, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14
Тел.: 8 (921) 353-81-73.
E-mail: shenna1@yandex.ru

Address for correspondence:

Yulia V. Ostankova
Saint Petersburg Pasteur Institute
14 Mira St
St. Petersburg
197101 Russian Federation
Phone: +7 (921) 353-81-73.
E-mail: shenna1@yandex.ru

Образец цитирования:

А.Ю. Попова, А.Ю. Горбунова, Ю.В. Останкова, С.А. Егорова, Д.Э. Рейнгардт, А.Р. Иванова, А.Н. Щемелев, И.В. Дрозд, О.Б. Жимбаева, Е.М. Данилова, А.М. Миличкина, Е.Б. Ежлова, А.А. Мельникова, Н.С. Башкетова, Л.В. Буц, Арег А. Тотолян «Популяционный иммунитет к вирусу гепатита А у населения Санкт-Петербурга и Ленинградской области» // Медицинская иммунология, 2025. Т. 27, № 3. С. 625-642.
doi: 10.15789/1563-0625-HIT-3224

© Попова А.Ю. и соавт., 2025

Эта статья распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

A.Yu. Popova, A.Yu. Gorbunova, Yu.V. Ostankova, S.A. Egorova, D.E. Reingardt, A.R. Ivanova, A.N. Shchemelev, I.V. Drozd, O.B. Zhimbaeva, E.M. Danilova, A.M. Milichkina, E.B. Ezhlova, A.A. Melnikova, N.S. Bashketova, L.V. Buts, Areg A. Totolian “Herd immunity to hepatitis A virus in the Saint Petersburg and Leningrad Region”, Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya, 2025, Vol. 27, no. 3, pp. 625-642.
doi: 10.15789/1563-0625-HIT-3224

© Popova A.Yu. et al., 2025

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

DOI: 10.15789/1563-0625-HIT-3224

40-49 лет (n = 914), 50-59 лет (n = 900), 69-69 лет (n = 930) и 70+ лет (n = 980). Определение антител анти-ВГА IgG проводили с использованием диагностического набора «Вектогеп-А IgG» (АО «Вектор-Бест», Россия), согласно инструкции производителя. В ходе исследования анти-ВГА IgG-антитела выявили у 38,1% человек. Показана прямая корреляционная связь частоты встречаемости анти-ВГА IgG-антител с увеличением возраста. Высокая встречаемость анти-ВГА IgG была выявлена среди работников научной сферы деятельности, транспортной сферы и сферы медицины. Наименьшая частота анти-ВГА IgG была отмечена среди работников офиса, IT-сферы и государственных служащих. Доля вакцинированных лиц в СПб была достоверно ниже, чем в ЛО. Среди не вакцинированных волонтеров из СПб и ЛО анти-ВГА IgG-антитела были выявлены у 37,3% человек, однако обследованные были уверены, что никогда не болели ГА. Доля вакцинированных лиц среди работников образовательной сферы и медицинских работников составила 10,1% и 12,0% соответственно. Отметим, что эти группы относятся к группам риска, для которых вакцинация против ВГА рекомендована. Показано, что жители СПб и ЛО продолжают контактировать с ВГА, а группы риска недостаточно охвачены вакцинацией. Учитывая нарастающую с возрастом серопревалентность анти-ВГА IgG-антител, вопрос профилактики ГА остается крайне актуальным. Исследование коллективного иммунитета к ВГА в различных регионах для получения более достоверной картины распространения патогена в РФ, а также для выявления скрытых очагов позволит в дальнейшем повысить эффективность специфической иммунизации.

Ключевые слова: вакциноуправляемые инфекции, популяционный иммунитет, вирусный гепатит А, вирус гепатита А, серопревалентность, антитела, Санкт-Петербург, Ленинградская область, население, когортное исследование

HERD IMMUNITY TO HEPATITIS A VIRUS IN THE SAINT PETERSBURG AND LENINGRAD REGION

Popova A.Yu.^a, Gorbunova A.Yu.^b, Ostankova Yu.V.^b, Egorova S.A.^b, Reingardt D.E.^b, Ivanova A.R.^b, Shchemelev A.N.^b, Drozd I.V.^b, Zhimbaeva O.B.^b, Danilova E.M.^b, Milichkina A.M.^b, Ezhlova E.B.^a, Melnikova A.A.^a, Bashketova N.S.^c, Buts L.V.^b, Totolian Areg A.^b

^a Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russian Federation

^b Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

^c Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing in St. Petersburg and Leningrad Region, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. In 2023, 3,545 cases of viral hepatitis A (HA) were reported in the Russian Federation, with an incidence rate of 2.42 per 100,000 population. Acute HA accounted for the largest share in the structure of acute viral hepatitis morbidity – 61%, and in comparison, with 2010, its specific weight increased 1.3 times (55% – in 2010). Currently, there is no specific treatment for HA. Vaccination remains the most effective method to eliminate viral hepatitis A in the population. In 2023, 423,855 people were vaccinated in the country, including 171,161 children up to and including 17 years of age. The aim of our work was to assess the seroprevalence of IgG antibodies to hepatitis A virus in the population of St. Petersburg and Leningrad Region depending on the infection-vaccine status and socio-demographic characteristics. In a population-based study, 6773 volunteers from St. Petersburg and Leningrad Region aged 1 year to 70+ years were examined. Volunteers were stratified into 9 age groups: 1-5 years (n = 370), 6-11 years (n = 511), 12-17 years (n = 538), 18-29 years (n = 792), 30-39 years (n = 838), 40-49 years (n = 914), 50-59 years (n = 900), 69-69 years (n = 930), and 70+ years (n = 980). ELISA testing was performed using reagent kits manufactured by Vector-Best (Russia) according to manufacturer instructions: “Vectohep A-IgG” for the presence of antibodies to hepatitis A virus. In the course of the study, anti-HAV IgG antibodies were detected in 38.1% of people. A direct correlation between the frequency of anti-HAV IgG antibodies and increasing age was shown. High frequency of anti-HAV

IgG antibodies was found among workers in the scientific, transport and medical spheres. The lowest frequency of anti-HAV IgG antibodies was found among office and IT workers, and civil servants. The proportion of vaccinated persons in St. Petersburg was significantly lower than in Leningrad Region. Among unvaccinated volunteers from St. Petersburg and Leningrad Region, anti-HAV IgG antibodies were detected in 37.3% of people; however, those examined were sure that they had never had HA. The proportion of vaccinated persons among educational and medical workers was 10.1% and 12.0%, respectively. It should be noted that these groups are among the risk groups for whom vaccination against HAV is recommended. It is shown that residents of St. Petersburg and the Leningrad Region continue to be in contact with HAV, and risk groups are not sufficiently covered by vaccination. Given the increasing seroprevalence of anti-HAV IgG antibodies with age, the issue of HA prophylaxis remains highly relevant. The study of herd immunity to HAV in different regions to obtain a more reliable picture of the pathogen distribution in the Russian Federation, as well as to identify hidden foci, will further improve the effectiveness of specific immunisation.

Keywords: vaccine-preventable infections, population immunity, viral hepatitis A, hepatitis A virus, seroprevalence, antibodies, Saint Petersburg, Leningrad Region, population, cohort study

Введение

Проблема вирусных гепатитов не теряет своей актуальности во всем мире по сей день. Вопреки достижениям в диагностике, лечении и профилактике, вирусные гепатиты уносят в среднем 3500 жизней ежедневно [13]. Ежегодно на долю гепатитов приходится 1,3 миллиона смертей, как и на долю туберкулеза, лидирующего среди инфекционных заболеваний по своей летальности [23].

Вирусный гепатит А (ГА) – инфекционное заболевание, вызываемое РНК-вирусом гепатита А (ВГА) семейства пикорнавирусов. ВГА имеет фекально-оральный механизм передачи, например, при не соблюдении правил гигиены при постоянном контакте с инфицированным человеком или при употреблении зараженной пищи, воды [1, 26]. ГА характеризуется циклическим доброкачественным течением, кратковременными симптомами интоксикации (общее недомогание, повышенная утомляемость, анорексия, тошнота, рвота, иногда желтуха) и нарушениями функции печени различной степени тяжести (в том числе гепатоцеллюлярный некроз, диффузное воспаление печени) [13, 16, 27]. Не вызывая хронического воспаления печени, заболевание ГА в редких случаях приводит к острой печеночной недостаточности, примерно в 0,1-0,8% эпизодов [1], что может стать причиной летального исхода [2, 28, 30].

Общая тенденция к снижению заболеваемости была показана для ГА, в том числе у детей. Так, в 2018 г. у детей в группе до 14 лет был отмечен самый низкий показатель заболеваемости, составивший 4,6 на 100 тыс. населения. В 2014 г. общий показатель заболеваемости среди детей в возрасте до 17 лет включительно со-

ставил – 11,73 на 100 тыс. населения, в 2015 – 9,52; 2016 – 9; 2017 – 7,1 на 100 тыс. населения соответственно [7]. При этом показатель заболеваемости у детей превышал таковой для всего населения – 2,9 на 100 тыс. населения (2018) [6, 7]. Начиная с 2021 г., наблюдалось увеличение заболеваемости ГА среди детей: 2021 – 3,18 на 100 тыс. населения, 2022 – 3,28 на 100 тыс. населения, 2023 – 4,13 на 100 тыс. населения [8, 9]. По всей видимости, вышеописанная картина связана в том числе с тем, что во время пандемии новой коронавирусной инфекции был введен ряд ограничительных и профилактических мер, который привел к резкому снижению заболеваемости многими вирусными инфекциями, включая гепатиты. Однако необходимо учитывать, что снижалась не только заболеваемость, но и выявляемость инфекций, так как все силы здравоохранения были направлены на борьбу с новой коронавирусной инфекцией. Таким образом, «эффект низкой базы» 2020-2021 гг. отразился снижением и последующим резким повышением уровня заболеваемости, в том числе ГА. В 2023 г. в РФ зарегистрировано 3545 случаев заболеваний ГА, что составило более 60% от всех случаев заболеваемости острыми вирусными гепатитами. Показатель заболеваемости ГА составил 2,42 на 100 тыс. населения. В возрастной структуре заболевших преобладало взрослое население [10].

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), глобальные стратегии мирового здравоохранения должны быть направлены на полную элиминацию к 2030 г. всех вирусных гепатитов, в том числе ГА. В настоящее время специфического лечения ГА не существует. Самым эффективным методом элиминации ви-

русного ГА в популяции является вакцинация и грамотная профилактика возможного инфицирования.

Популяционный иммунитет к ВГА формируется вследствие проведенной иммунизации, предшествующих контактов с вирусами в анамнезе или наличия скрытого заболевания в активной фазе. Исходя из вышесказанного, актуальной представляется необходимость определить частоту встречаемости маркеров ГА среди условно здоровых лиц, в том числе для выявления истинной распространенности данного заболевания в популяции.

Целью нашей работы было оценить серопревалентность IgG-антител к ВГА в популяции Санкт-Петербурга (СПб) и Ленинградской области (ЛО) в зависимости от инфекционно-вакцинального статуса и социо-демографических характеристик.

Материалы и методы

Проведено поперечное рандомизированное исследование в рамках программы Роспотребнадзора «Оценка коллективного иммунитета к вакциноуправляемым и другим значимым инфекциям у населения Санкт-Петербурга и Ленинградской области», одобренной локальным этическим комитетом ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» (протокол № 88 от 03.10.2023). Все

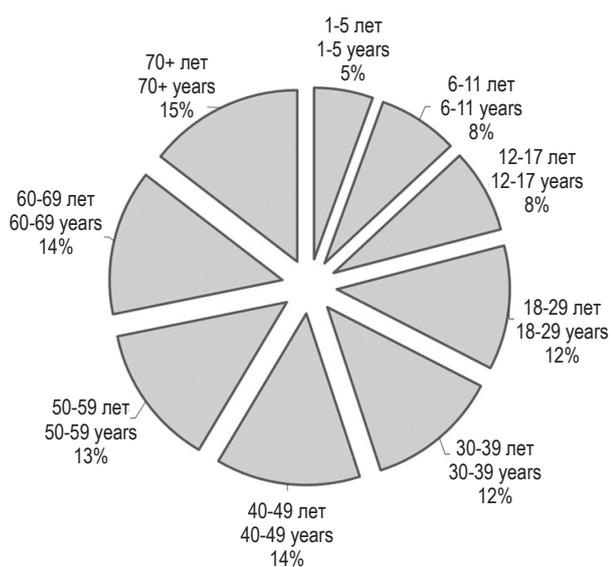


Рисунок 1. Соотношение волонтеров СПб и ЛО по возрастным группам

Figure 1. Ratio of volunteers in St. Petersburg and Leningrad Region by age groups

участники или их законные представители были ознакомлены с целью и методологией исследования и подписали информированное согласие. Отбор добровольцев для исследования проводился методом анкетирования. Анкета содержала персональную информацию (в том числе ФИО, пол, дату рождения, адрес проживания, сферу деятельности, для детей – посещение детских дошкольных учреждений, школы, вуза, контактные данные (телефон, e-mail), медицинское учреждение, к которому прикреплен волонтер), информацию о наличии хронических заболеваний, гемотрансфузиях и оперативных вмешательствах (с соответствующими датами), а также касающуюся ГА (были ли случаи заболевания, проводилась ли вакцинация против ВГА и ревакцинация с указанием названия вакцин и дат). Информацию о вакцинации получали из сертификата о вакцинации или другой медицинской документации. В дальнейшем данные о перенесенных инфекциях и вакцинации, полученные от волонтеров, были валидированы сотрудниками Управления Роспотребнадзора по г. Санкт-Петербургу и Ленинградской области на основании имеющейся медицинской документации. После обработки анкет в облачном сервисе, волонтеров, в соответствии с критериями включения/исключения, приглашали в медицинский центр ФБУН НИИЭМ имени Пастера для последующего лабораторного исследования. Критериями исключения были:

- отказ от лабораторного исследования, предусматривавшего пунктирование вены с последующим взятием образца периферической крови;
- активная форма инфекционного заболевания любой этиологии.

Размер репрезентативной выборки рассчитывался с использованием формулы, основанной на предельной теореме Муавра–Лапласа, согласно описанной ранее методологии [14, 15], с использованием онлайн-калькулятора [4]. Сформированная в период с 4 по 29 сентября 2023 г. когорта обследуемых составила 6773 условно здоровых лиц (волонтеров), проживающих на территории г. Санкт-Петербурга (3300 человека) и Ленинградской области (3473 человека). Волонтеров стратифицировали на 9 возрастных групп: 1-5 лет ($n = 370$), 6-11 лет ($n = 511$), 12-17 лет ($n = 538$), 18-29 лет ($n = 792$), 30-39 лет ($n = 838$), 40-49 лет ($n = 914$), 50-59 лет ($n = 900$), 60-69 лет ($n = 930$) и 70+ лет ($n = 980$). Доли в общей выборке волонтеров взрослых возрастных групп были сопоставимы по объему и различались по численности на 1,5-2,5% (рис. 1).

Волонтеры были отобраны из всех 18 районов г. Санкт-Петербурга и 17 районов Ленинградской области. Отметим, что мужская часть когорты обследованных волонтеров составила 26,4% ($n = 1789$), а женская – 73,6% ($n = 4984$).

Материалом исследования служили образцы плазмы цельной крови, полученные с использованием антикоагулянта EDTA. Определяли анти-ВГА IgG антитела с использованием диагностического набора «Вектогеп-А IgG» (АО «Вектор-Бест», Россия), согласно инструкции производителя. Чувствительность составила 1 мМЕ/мл.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ MS Excel, GraphPad Prism 9.3 (GraphPad Software Inc., <https://www.graphpad.com/support/prism-5-updates/>). При оценке статистической погрешности использовали «точный» интервал Клоппера–Пирсона. Результаты представлены с указанием 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ). Для оценки достоверности различий численных данных, полученных при парных сравнениях, использовали в зависимости от характеристик выборок точный критерий Фишера или критерий Хи-квадрат с поправкой Йетса. В качестве порога достоверности отличий было определено значение вероятности $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводили в зависимости от соответствия параметрического распределения с расчетом коэффициентов ранговой корреляции Спирмена (r_s), значения которых оценивали по шкале Чеддока. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

В ходе исследования антитела анти-ВГА IgG выявили у 2578 из 6773 человек, что составило 38,1% (95% ДИ: 36,9-39,2%) случаев. Серопревалентность анти-ВГА IgG в СПб и в ЛО не отличалась ($p > 0,05$).

При сравнительном анализе в зависимости от пола не выявлены достоверные отличия в распространенности анти-ВГА IgG между мужчинами и женщинами из СПб, однако показано, что среди волонтеров из ЛО встречаемость антител к ВГА у мужчин была ниже, чем у женщин ($n = 265$; 30,1%, 95% ДИ: 27,1-33,3% и $n = 1041$; 40,1%, 95% ДИ: 38,2-42,1% соответственно) – $\chi^2 = 27,761$ при $p < 0,0001$, $df = 1$, OR = 1,6 (95% ДИ: 1,3-1,8).

Была оценена серопревалентность анти-ВГА IgG-антител в различных возрастных группах (табл. 1).

При сравнительном анализе серопревалентности анти-ВГА IgG-антител в зависимости от возраста было показано, что среди лиц до 18 лет

не выявлено различий между группами 1-5 лет и 6-11 лет ($p > 0,05$). Аналогично не было достоверных различий между группами 18-29 лет и 30-39 лет. При анализе распространенности антител в зависимости от возраста наблюдали достоверное повышение встречаемости IgG антител к ВГА с увеличением возраста. При сравнении групп 12-17 лет и 6-11 лет – $\chi^2 = 5,294$ при $p = 0,0214$, $df = 1$; 18-29 лет и 12-17 лет – $\chi^2 = 7,482$ при $p = 0,0062$, $df = 1$; 40-49 лет и 30-39 лет – $\chi^2 = 28,662$ при $p < 0,0001$, $df = 1$; 50-59 лет и 40-49 лет – $\chi^2 = 17,32$ при $p < 0,0001$, $df = 1$; 60-69 лет и 50-59 лет – $\chi^2 = 55,561$ при $p < 0,0001$, $df = 1$; 70 лет и более и 60-69 лет – $\chi^2 = 75,425$ при $p < 0,0001$, $df = 1$. Наибольшие различия показаны при сравнении групп 1-5 и 70 лет и более $\chi^2 = 557,07$ при $p < 0,0001$, $df = 1$, OR = 39,827 (95% ДИ: 27,0-58,8).

Оценена корреляция встречаемости анти-ВГА IgG с возрастом обследованных (рис. 2).

В рамках анализа корреляции уровня распространенности анти-ВГА IgG-антител с возрастом была определена линия тренда. При рассмотрении зависимости, как линейной, были определены следующие характеристики: коэффициент детерминации R^2 составил 0,899, множественный коэффициент корреляции $R = 0,95$. При рассмотрении зависимости, как экспоненциальной: коэффициент детерминации составил $R^2 = 0,9919$, множественный коэффициент корреляции составил $R = 0,9959$. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена $r_s = 1,0$, $df = 7$, критическое значение критерия Спирмена = 0,7, $p < 0,05$, теснота связи по шкале Чеддока – функциональная.

Поскольку в рамках настоящего исследования в ЛО выявлены различия в частотах встречаемости антител к ВГА между мужчинами и женщинами, был проведен анализ между половозрастными группами волонтеров из ЛО. В результате проведенного сравнения различия между мужчинами и женщинами были показаны только для одной возрастной группы: 70 лет и более, где частота встречаемости антител анти-ВГА IgG у мужчин (72 из 78 человек, 92,3%, 95% ДИ: 84,0-97,1%) была выше, чем у женщин (269 из 327 человек, 82,3%, 95% ДИ: 77,7-86,3%) – $\chi^2 = 4,051$ при $p = 0,0442$, $df = 1$, OR = 2,6 (95% ДИ: 1,1-6,2).

О перенесенном ГА сообщил 281 волонтер, что составило 4,2% (95% ДИ: 3,7-4,7%), из них анти-ВГА IgG-положительными оказались 256 человек (91,1%, 95% ДИ: 87,2-94,2%). В подгруппе лиц, уверенно отрицавших перенесенный ГА ($n = 6314$, что составило 93,2% от всей выборки, 95% ДИ: 92,6-93,8%), анти-ВГА IgG были выявле-

ТАБЛИЦА 1. СЕРОПРЕВАЛЕНТНОСТЬ АНТИ-ВГА IgG-АНТИТЕЛ СРЕДИ ЛИЦ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

TABLE 1. SEROPREVALENCE OF ANTI-HAV IgG ANTIBODIES AMONG INDIVIDUALS OF DIFFERENT AGE GROUPS

Возрастные группы, лет Age group, years	Количество волонтеров, n Number of volunteers, n	Наличие анти-HAV IgG Presence of anti-HAV IgG	
		абс. (n) abs. (n)	%, 95% ДИ %, 95% CI
1-17 лет 1-17 years	1419	164	11,56% (9,9-13,3)
1-5 лет 1-5 years	370	33	8,9% (6,2-12,3)
6-11 лет 6-11 years	511	51	10% (7,5-12,9)
12-17 лет 12-17 years	538	80	14,9% (12,0-18,2)
18-29 лет 18-29 years	792	166	21% (18,2-24,0)
30-39 лет 30-39 years	838	189	22,6% (19,8-25,5)
40-49 лет 40-49 years	914	313	34,2% (31,2-37,4)
50-59 лет 50-59 years	900	395	43,9% (40,6-47,2)
60-69 лет 60-69 years	930	571	61,4% (58,2-64,5)
70+ лет 70+ years	980	780	79,6% (76,9-82,1)
Всего Total	6773	2578	38,1% (36,9-39,2)

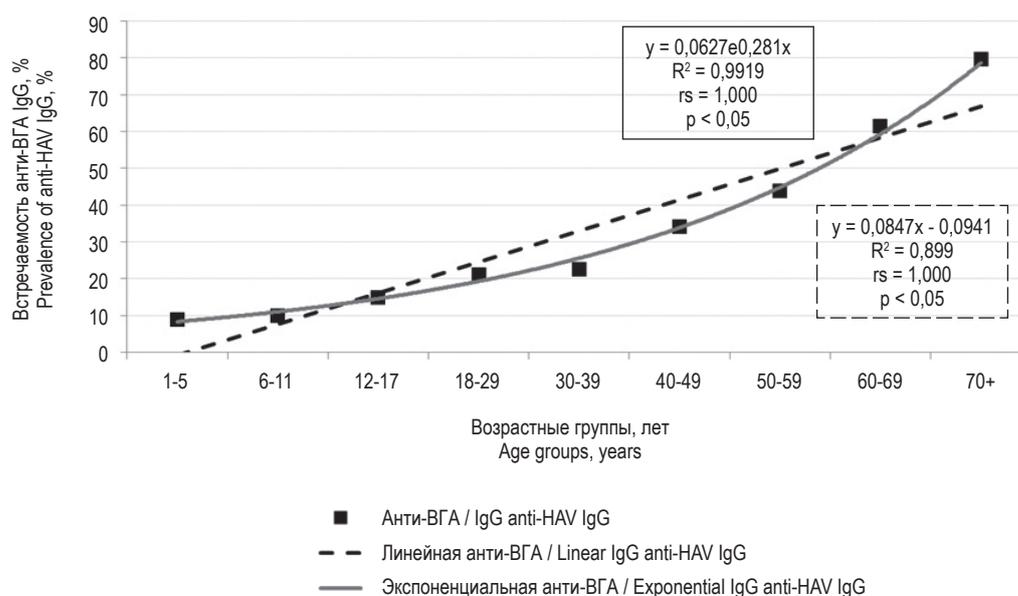


Рисунок 2. Частота встречаемости анти-ВГА IgG в возрастных группах

Figure 2. Frequency of anti-HAV IgG occurrence in different age groups

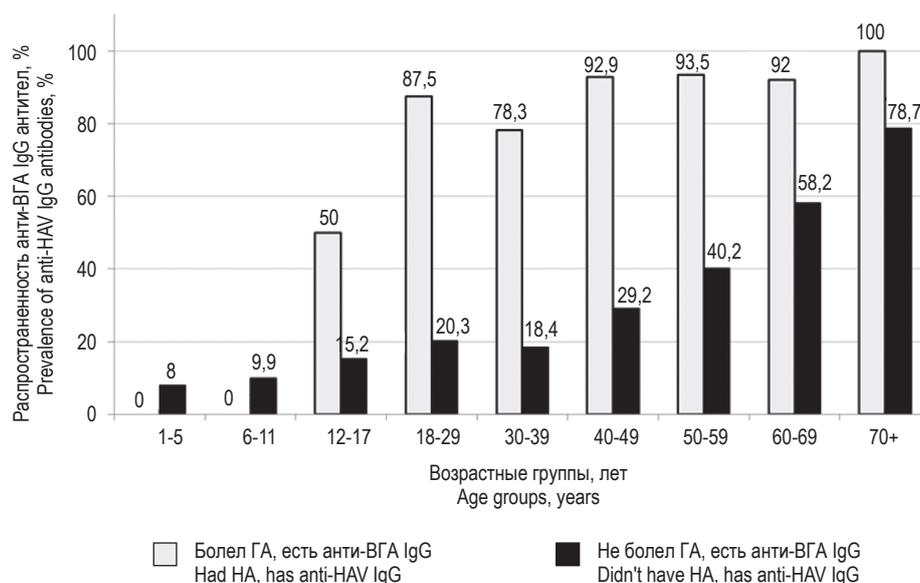


Рисунок 3. Серопревалентность антител анти-ВГА IgG в зависимости от возраста среди болевших и не болевших ГА волонтеров

Figure 3. Seroprevalence of anti-HAV IgG antibodies depending on age among volunteers who have had and not had hepatitis A

ны у 2221 человека (35,2%, 95% ДИ: 34,0-36,4%). Распространенность анти-ВГА IgG в возрастных группах среди болевших и не болевших ГА лиц представлена на рисунке 3.

При оценке корреляции показано, что распространенность анти-ВГА IgG среди лиц болевших ГА не зависит от возраста. Среди волонтеров, отрицавших перенесенный ГА, было показано сходство распространенности маркера в возрастных группах 18-29 лет и 30-39 лет ($p > 0,05$), как и в общей выборке, в связи с чем в дальнейшем сравнительный анализ проводили относительно общей группы 18-39 лет. Показано достоверное преобладание встречаемости анти-ВГА IgG в каждой возрастной группе по сравнению с предыдущей, начиная с группы 18-39 лет.

Оценена значимость различных сфер деятельности для частоты встречаемости антител анти-ВГА IgG. При оценке серопревалентности относительно сфер деятельности волонтеров самая высокая встречаемость анти-ВГА IgG была выявлена среди работников научной сферы ($n = 50$ из 118 человек; 42,4%; 95% ДИ: 33,3-51,8%). Высокая встречаемость анти-ВГА IgG была также определена в группах работников сферы туризма (40,0%, 95% ДИ: 19,1-64,0%), сельского хозяйства (39,1%, 95% ДИ: 19,7-61,5%) и среди военнослужащих (36,8%, 95% ДИ: 16,3-61,6%), однако объем указанных групп крайне невелик.

Среди остальных групп высокая встречаемость анти-ВГА IgG выявлена среди работников сферы транспорта (39,6%, 95% ДИ: 30,0-49,8%) и медицины (39,1%, 95% ДИ: 36,5-41,7%). Наименьший уровень частоты обнаружения анти-ВГА IgG был отмечен в группе офисных работников и сферы IT (28,8%, 95% ДИ: 25,3-32,3%), показатель в которой достоверно ниже, чем среди волонтеров научной сферы деятельности – $\chi^2 = 8,077$ при $p = 0,0045$, $df = 1$, OR = 1,8 (95% ДИ: 1,2-2,7), транспортной сферы – $\chi^2 = 4,392$ при $p = 0,0361$, $df = 1$, OR = 1,6 (95% ДИ: 1,1-2,5) и сферы медицины – $\chi^2 = 20,336$ при $p < 0,0001$, $df = 1$, OR = 1,6 (95% ДИ: 1,3-1,9). Распространенность анти-ВГА IgG среди медицинских работников (39,1%, 95% ДИ: 36,5-41,7%) также достоверно выше, чем в группе государственных служащих (32,1%, 95% ДИ: 26,4-38,3%) – $\chi^2 = 4,073$ при $p = 0,0436$, $df = 1$, OR = 1,354 (95% ДИ: 1,0-1,8).

Между работниками других сфер деятельности, а именно: образования ($n = 49$ из 651; 7,5%; 95% ДИ: 5,6-9,8%), производства ($n = 22$ из 274; 8,0%; 95% ДИ: 5,1-11,9%), искусства и творчества ($n = 6$ из 101; 5,9%; 95% ДИ: 2,2-12,5) и бизнес-сферой ($n = 8$ из 167; 4,8%; 95% ДИ: 2,1-9,2%) достоверных различий встречаемости анти-ВГА IgG не выявлено ($p > 0,05$).

Доля вакцинированных в СПб ($n = 124$ из 3300 человек; 3,8%; 95% ДИ: 3,1-4,5%) была достоверно ниже, чем в ЛО ($n = 345$ из 3473 человек; 9,9%;

95% ДИ: 8,9-10,9%) – $\chi^2 = 99,195$ при $p < 0,0001$, $df = 1$. При этом достоверных различий между частотой встречаемости вакцинированных против ВГА среди мужчин и женщин ни в СПб, ни в ЛО не выявлено ($p > 0,05$). Между СПб и ЛО был проведен сравнительный анализ доли вакцинированных лиц по возрастным группам. В силу наличия достоверных различий в этих группах далее СПб и ЛО рассматривали по отдельности (табл. 2).

Среди волонтеров из СПб не выявлено различий в доле вакцинированных между группами детей до 18 лет (группы: 1-5 лет, 6-11 лет и 12-17 лет). Между группами детей 1-17 лет и 18-29 лет также отличий выявлено не было, в связи с чем в дальнейшем рассматривали объединенную группу вакцинированных лиц 1-29 лет ($n = 63$ из

870 человек; 7,2%; 95% ДИ: 5,6-9,2%). Аналогично, в силу отсутствия достоверных различий ($p > 0,05$), группы 30-39 лет, 40-49 лет и 50-59 лет были объединены в группу 30-59 лет ($n = 50$ из 1365 человек; 3,7%; 95% ДИ: 2,7-4,8%), а также группы 60-69 лет и 70 лет и более – в группу 60 лет и более ($n = 11$ из 1065 человек; 1,0%; 95% ДИ: 0,5-1,8%). Таким образом, при сравнении вышеуказанных трех групп по представленности лиц, получавших вакцинацию, показано достоверное различие между группами: 1-29 лет и 30-59 лет – $\chi^2 = 13,438$ при $p = 0,0002$, $df = 1$; 30-59 лет и 60 лет и более – $\chi^2 = 15,853$, при $p < 0,0001$, $df = 1$; 1-29 лет и 60 лет и более – $\chi^2 = 48,508$ при $p < 0,0001$, $df = 1$. В ЛО не было выявлено достоверных различий долей вакцинированных лиц между возрастными группами ($p > 0,05$).

ТАБЛИЦА 2. ВАКЦИНИРОВАННЫЕ ПРОТИВ ВГА ВОЛОНТЕРЫ ИЗ СПБ И ЛО В СООТВЕТСТВИИ С ВОЗРАСТНЫМИ ГРУППАМИ

TABLE 2. HAV-VACCINATED VOLUNTEERS FROM SAINT PETERSBURG AND LENINGRAD REGION ACCORDING TO AGE GROUPS

Возрастные группы, лет Age group, years	Санкт-Петербург Saint Petersburg			Ленинградская область Leningrad Region		
	Количество волонтеров Number of volunteers	Вакцинация против гепатита А была HAV-vaccinated volunteers		Количество волонтеров Number of volunteers	Вакцинация против гепатита А была HAV-vaccinated volunteers	
	n	абс. (n) abs. (n)	%, 95% ДИ %, 95% CI	n	абс. (n) abs. (n)	%, 95% ДИ %, 95% CI
1-17 лет 1-17 years	435	39	9,0% (6,5-12,1%)	980	93	9,5% (7,7-11,5%)
1-5 лет 1-5 years	75	5	6,7% (2,2-14,9%)	294	28	9,5% (6,4-13,5%)
6-11 лет 6-11 years	189	14	7,4% (4,1-12,1%)	321	29	9,0% (6,1-12,7%)
12-17 лет 12-17 years	171	20	11,7% (7,3-17,5%)	365	36	9,9% (7,0-13,4%)
18-29 лет 18-29 years	435	24	5,5% (3,6-8,1%)	361	45	12,5% (9,2-16,3%)
30-39 лет 30-39 years	434	13	3,0% (1,6-5,1%)	404	36	8,9% (6,3-12,1%)
40-49 лет 40-49 years	469	19	4,1% (2,5-6,3%)	445	36	8,1% (5,7-11,0%)
50-59 лет 50-59 years	462	18	3,9% (2,3-6,1%)	438	53	12,1% (9,2-15,5%)
60-69 лет 60-69 years	490	7	1,4% (0,6-2,9%)	440	47	10,7% (7,9-13,9%)
70+ лет 70+ years	575	4	0,7% (0,2-1,8%)	405	35	8,6% (6,1-11,8%)
Всего: Total:	3300	124	3,8% (3,1-4,5%)	3473	345	9,9% (8,9-10,9%)

В ЛО, по сравнению с СПб, доля вакцинированных лиц была выше в группах 18-29 лет ($\chi^2 = 11,168$ при $p = 0,0008$; $df = 1$); 30-39 лет ($\chi^2 = 12,246$ при $p = 0,0005$; $df = 1$); 40-49 лет ($\chi^2 = 5,891$ при $p = 0,0152$; $df = 1$); 50-59 лет ($\chi^2 = 19,714$ при $p < 0,0001$; $df = 1$); 60-69 лет ($\chi^2 = 34,621$ при $p < 0,0001$; $df = 1$) и 70 лет и более ($\chi^2 = 37,215$ при $p < 0,0001$; $df = 1$). Достоверных различий между мужчинами и женщинами во всех возрастных группах выявлено не было ($p > 0,05$).

При анализе данных о распространенности анти-ВГА IgG-антител в возрастных группах обследованных, в зависимости от вакцинального статуса и перенесенного ГА, учитывали только тех обследованных, которые были уверены в на-

личии/отсутствии вакцинации против ВГА или ГА в анамнезе, исключив тех, кто не смог дать однозначного ответа.

На рисунках 4А и Б представлено распределение вакцинированных против ВГА и/или болевших ГА по возрастным группам. При сравнении доли болевших лиц в различных возрастных группах между СПб и ЛО достоверных различий выявлено не было ($p > 0,05$). При сравнении изменения количества вакцинированных лиц с возрастом в СПб и ЛО наблюдались две различные картины.

В ходе анализа полученных данных были определены прямые линейные корреляции доли лиц, переболевших ГА, с возрастом для СПб и ЛО – коэффициент детерминации составил

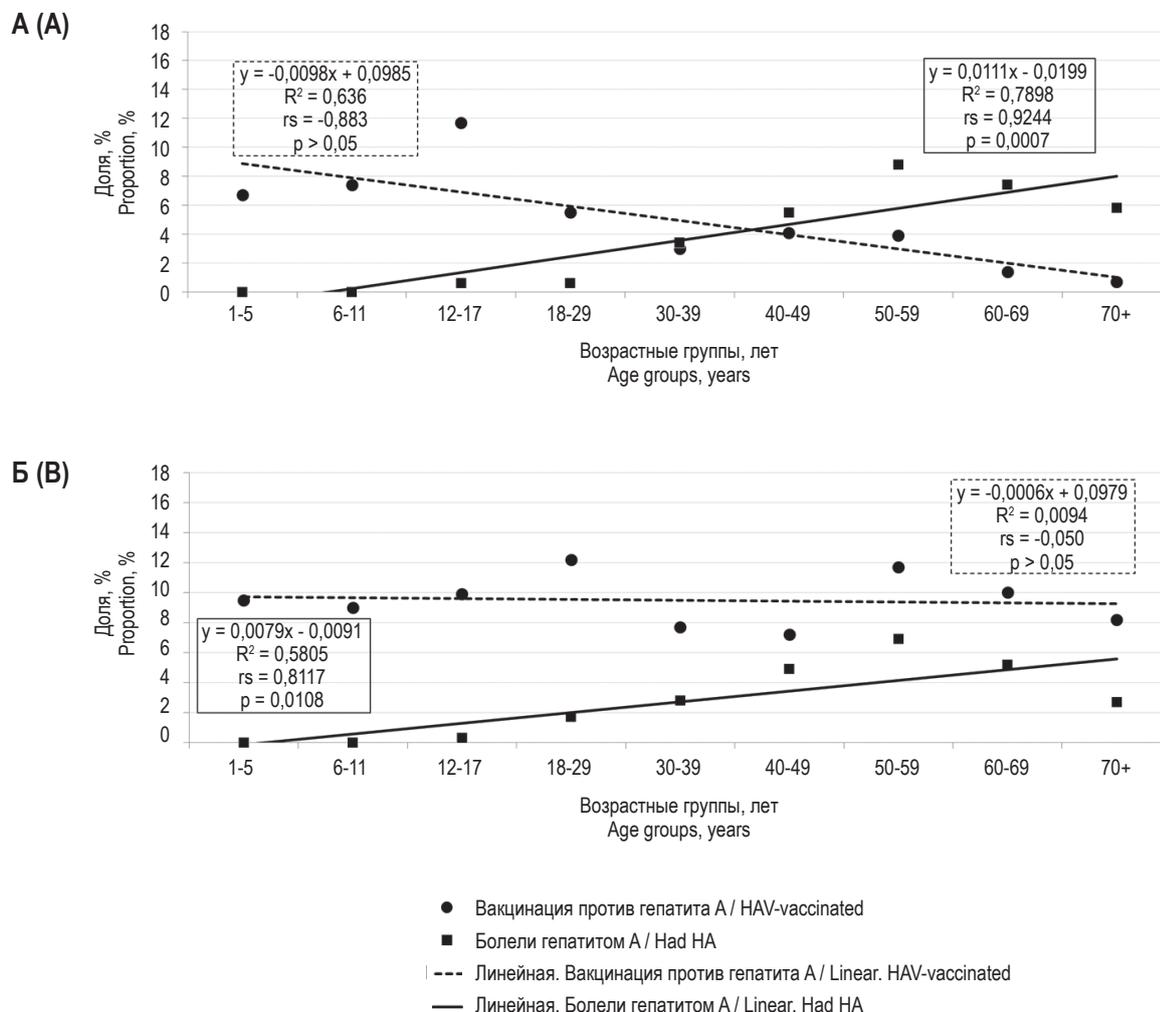


Рисунок 4. Вакцинированные против ВГА и/или болевшие ГА лица в возрастных группах обследованных: А – в Санкт-Петербурге, Б – в Ленинградской области

Figure 4. Individuals vaccinated against HAV and/or having had Hepatitis A by age group: A, in Saint Petersburg; B, in Leningrad Region

$R^2 = 0,7898$ и $0,5805$ соответственно, множественный коэффициент корреляции $R = 0,89$ и $0,76$, коэффициент ранговой корреляции Спирмена составил $r_s = 0,9244$ при $df = 7$ для СПб и $r_s = 0,8117$ при $df = 7$ для ЛО, критическое значение критерия Спирмена = $0,7$, при $p = 0,0007$ для СПб и $p = 0,0108$ для ЛО соответственно, теснота связи по шкале Чеддока – высокая для ЛО и весьма высокая для СПб.

При оценке взаимосвязи вакцинации против ВГА и встречаемости анти-ВГА IgG-антител были получены две различные картины для СПб и ЛО. В ЛО частоты встречаемости антител среди вакцинированных лиц и не вакцинированных не различались, в то время как в СПб частота встречаемости антител среди вакцинированных ($68,6\%$, 95% ДИ: $59,6-76,6\%$) была достоверно выше, чем среди не вакцинированных ($37,4\%$, 95% ДИ: $35,7-39,1\%$) – $\chi^2 = 47,654$ при $p < 0,0001$, $df = 1$.

Необходимо отметить, что среди вакцинированных не болевших ГА волонтеров в СПб и ЛО только у 206 из 435 человек ($47,4\%$, 95% ДИ: $42,6-52,2\%$) были обнаружены антитела. Различий во встречаемости анти-ВГА IgG антител между мужчинами и женщинами в группах вакцинированных не выявлено как в СПб, так и в ЛО ($p > 0,05$).

Среди не вакцинированных лиц в СПб достоверных различий между встречаемостью анти-ВГА IgG антител между мужчинами и женщинами выявлено не было ($p > 0,05$), но в ЛО антитела

чаще определяли среди женщин ($40,0\%$) по сравнению с мужчинами ($28,8\%$) – $\chi^2 = 31,173$ при $p < 0,0001$, $df = 1$.

При дальнейшем анализе данных о распространенности анти-ВГА IgG-антител у обследованных в зависимости от вакцинального статуса учитывали только тех волонтеров, у которых вакцинация против ВГА была отмечена в сертификате о вакцинации с указанием даты и наименования вакцины, исключив лиц, не имеющих подобной отметки. Проанализирована представленность различных вакцин в выборке (рис. 5).

При проведении сравнительного анализа частот встречаемости анти-ВГА IgG-антител среди вакцинированных лиц учитывались только те группы, численность которых была выше единицы. Также для каждой группы было посчитано среднее время, прошедшее после последней проведенной вакцинации (табл. 3).

Показана достоверно более высокая частота встречаемости анти-ВГА IgG-антител при двукратном введении вакцины «Альгавак М (ГЕП-А-ин-ВАК-ПОЛ)» по сравнению с однократным – $\chi^2 = 5,933$ при $p = 0,0149$, $df = 1$; для вакцины «Хаврикс» различий при однократном и двукратном введении выявлено не было. При сравнении двукратного введения различных вакцин не было выявлено достоверных различий частоты встречаемости анти-ВГА IgG-антител между группами, вакцинированными препаратом «Хаврикс» ($n = 46$ из 51 , $90,2\%$, 95% ДИ: $78,6-96,7\%$), «Альгавак М (ГЕП-А-ин-ВАК-ПОЛ)» ($n = 28$ из 37 , $75,7\%$, 95% ДИ: $58,8-88,2\%$), «Аваксим» ($n = 7$ из 77 , 100% , 95% ДИ: $59,0-100$), группой, вакцинированной двукратно, но разными вакцинами, ($n = 11$ из 12 , $91,7\%$; 95% ДИ: $61,5-99,8\%$) и группой с неизвестным названием введенной вакцины ($n = 25$ из 33 , $75,8\%$, 95% ДИ: $57,7-88,9\%$).

При однократном введении вакцин показана достоверно более высокая встречаемость анти-ВГА IgG-антител у вакцинированных препаратом «Хаврикс» ($n = 13$ из 14 , $92,9\%$; 95% ДИ: $66,1-99,8\%$), в сравнении с группой вакцинированных однократно вакциной «Альгавак М (ГЕП-А-ин-ВАК-ПОЛ)» ($n = 12$ из 28 , $42,9\%$; 95% ДИ: $24,5-62,8\%$) – $\chi^2 = 7,721$ при $p = 0,0055$, а также в сравнении с группой с неизвестным названием введенной вакцины ($n = 16$ из 36 , $44,4\%$; 95% ДИ: $27,9-61,9\%$) – $\chi^2 = 7,813$ при $p = 0,0052$. При сравнении между другими группами достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$).

Поскольку у не вакцинированных лиц выявленные антитела очевидно связаны с перенесенным ГА, далее была проанализирована

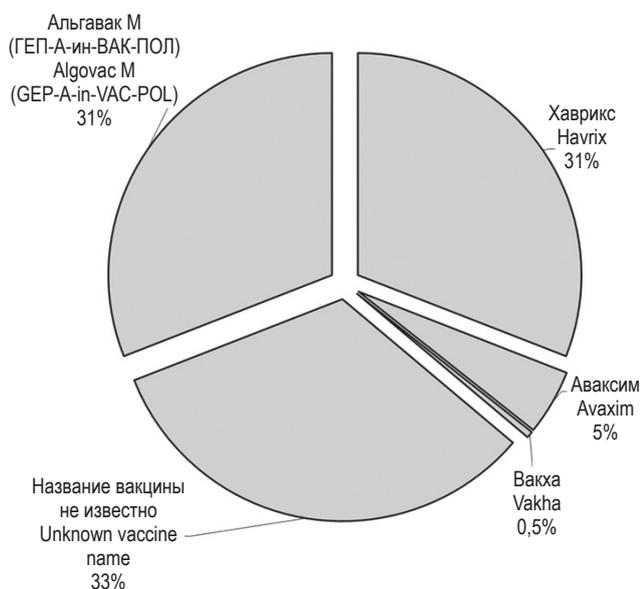


Рисунок 5. Представленность различных вакцин против гепатита А среди вакцинированных волонтеров

Figure 5. Representation of various hepatitis A vaccines among vaccinated volunteers

ТАБЛИЦА 3. СЕРОПРЕВАЛЕНТНОСТЬ АНТИТЕЛ АНТИ-ВГА IgG СРЕДИ ВАКЦИНИРОВАННЫХ ВОЛОНТЕРОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ВАКЦИНЫ

TABLE 3. SEROPREVALENCE OF ANTI-HAV IgG ANTIBODIES AMONG VACCINATED VOLUNTEERS DEPENDING ON THE VACCINE USED

Наименование вакцины Vaccine name	Кратность вакцинации Number of doses	Число волонтеров, n HAV-vaccinated volunteers, n	Есть анти-ВГА IgG Had anti-HAV IgG antibodies		В среднем прошло лет после вакцинации Average years passed since vaccination
			абс. (n) abs. (n)	%, 95% ДИ %, 95% CI	
Хаврикс Havrix	Однократно Single dose (1)	14	13	92,9% (66,1-99,8)	10,1
	Двукратно Double dose	51	46	90,2% (78,6-96,7)	9,1
Альгавак М (ГЕП-А-ин-ВАК-ПОЛ) Algovac M (GEP-A-in-VAC-POL)	Однократно Single dose (2)	28	12	42,9% (24,5-62,8)	6,7
	Двукратно Double dose (3)	37	28	75,7% (58,8-88,2)	6,7
Аваксим Avaxim	Однократно Single dose	3	3	100% (29,2-100,0)	13,1
	Двукратно Double dose	7	7	100% (59,0-100,0)	13,1
Вакха Vakha	Однократно Single dose	1	0	0% (0,0-97,5)	7,7
Двукратно разными вакцинами Two doses of different vaccines		12	11	91,7% (61,5-99,8)	7,7
Название вакцины неизвестно Unknown vaccine name	Однократно Single dose (4)	36	16	44,4% (27,9-61,9)	7,8
	Двукратно Double dose	33	25	75,8% (57,7-88,9)	13,7

Примечание. Значение p-value при наличии достоверных различий: $p_{2-3} = 0,0149$; $p_{1-2} = 0,0055$; $p_{1-4} = 0,0052$.

Note. Significant differences are indicated by p-values as follows: $p_{2-3} = 0.0149$; $p_{1-2} = 0.0055$; $p_{1-4} = 0.0052$.

встречаемость анти-ВГА IgG среди болевших и вакцинированных лиц в СПб и ЛО.

В группе болевших достоверных различий встречаемости анти-ВГА IgG-антител между подгруппами: не вакцинированных от ВГА (92,7%, 95% ДИ: 88,2-95,8%) и вакцинированных от ВГА (82,4%, 95% ДИ: 56,6-96,2%) выявлено не было ($p > 0,05$).

При сравнительном анализе не вакцинированных лиц показаны достоверные различия в частоте встречаемости анти-ВГА IgG между болевшими (82,4%, 95% ДИ: 56,6-96,2%) и не болевшими ГА (31,9%, ДИ 95%: 33,5-44,6%) – $\chi^2 = 316,78$, при $p < 0,0001$, $df = 1$. Таким образом, среди не вакцинированных волонтеров перенесли заболевание 31,9% человек, однако они не только не знали об

этом, но и были уверены, что никогда не болели ГА.

При анализе доли лиц, получавших вакцинацию против ВГА, а также частоты выявления анти-ВГА IgG в зависимости от сферы деятельности, связи доли вакцинированных лиц и сферы деятельности выявлено не было ($p > 0,05$). Во всех группах по сферам деятельности, при оценке частоты встречаемости анти-ВГА IgG среди вакцинированных против ВГА добровольцев, уровень серопревалентности оказался ниже 100%. Обращает на себя внимание тот факт, что уровень вакцинации недостаточен в том числе в группах работников образовательной сферы (7,5%, 95% ДИ: 5,6-9,8%) и среди медработников (12,9%, 95% ДИ: 11,2-14,7%), несмотря на то, что эти

группы относятся к лицам, для которых вакцинация против ВГА рекомендована.

В ходе исследования также была проведена оценка распространенности маркера ГА в популяции г. Санкт-Петербурга и Ленинградской области на 100 тыс. населения, составившая 37429,4 человека на 100 тыс. населения, что свидетельствует о контактах добровольцев с ВГА, а также возможных бессимптомных эпизодах ГА или наличия острого ГА в анамнезе.

Обсуждение

Согласно критериям ВОЗ, определены низкий, средний, высокий уровень эндемичности ВГА. При высокой эндемичности распространенность антител против ВГА, превышающая 90%, формируется в возрастной группе до 10 лет, средняя эндемичность предполагает аналогичную распространенность в возрастной группе до 25 лет, а низкая – в группе до 50 лет. К странам с высоким уровнем эндемичности по ВГА относятся азиатские страны, Африка, Центральная Америка, где высокий уровень заболеваемости связан с плохими санитарными условиями и низким качеством медицинской помощи. РФ, США и Канада, в свою очередь, относятся к государствам со средней (промежуточной) эндемичностью ВГА. В то же время на отдельных территориях РФ уровни заболеваемости существенно различаются и в разных районах страны колеблются от 9 до 210 случаев на 100 тыс. населения [2, 5, 21]. В 2023 г. в РФ общий показатель заболеваемости ГА составил 2,42 на 100 тыс. населения, а удельный вес детей в возрасте до 17 лет включительно составил 35% от всех случаев заболеваний ГА [10].

Несмотря на то, что заболеваемость ГА последние 10 лет находится на стабильно низком уровне в г. Санкт-Петербурге, в 2023 г. доля ГА среди острых вирусных гепатитов (ОВГ) составила 55,4% (2022 – 51,7%, в 2021 – 34,2%, в 2020 – 45,8%), отмечалось продолжение очередного периодического подъема заболеваемости [11]. Всего было зарегистрировано 219 случаев ГА, показатель заболеваемости составлял 4,1 на 100 тыс. населения, что оказалось на 41,4% выше показателя 2022 г., на 17,1% выше среднемноголетнего уровня и на одном уровне с допандемическим показателем 2019 г.

В Ленинградской области в 2023 г. зарегистрировано 1076 случаев заболевания вирусными гепатитами, из которых острые формы составили 5,9%. Показатель заболеваемости ОВГ по ЛО составил 3,3 сл. на 100 тыс. нас., что оказалось

на 47,0% выше в сравнении с 2022 г. В структуре острых вирусных гепатитов традиционно преобладал ГА, доля которого составила 67,2%, из которых на случаи заболевания среди детей до 17 лет включительно пришлось 46,5%. В сравнении с 2022 г., в 2023 г. заболеваемость острым гепатитом А (ОГА) выросла в 1,3 раза (в 2022 г. в 2,6 раза к с 2021 г.), а показатель заболеваемости составил 2,19 сл. на 100 тысяч населения (в 2022 г. – 1,8 сл., в 2021 г. – 0,7 на 100 тыс. населения) и превысил среднемноголетний уровень на 48,0%.

В ходе настоящего исследования установлено, что 38,1% волонтеров СПб и ЛО имели антитела к ВГА. Для сравнения, в популяционном исследовании по Гвинейской Республике за 2018-2019 гг. из 796 жителей серопозитивными относительно анти-ВГА IgG оказались 97,5% [19], в исследовании по Южной Корее за 2019 г., среди условно-здоровых обследованных анти-ВГА IgG были выявлены у 2542 из 3694 человек, что составило 68,8% [25], в Ираке (2022) 68,3% из 1052 добровольцев [22], а в Южном регионе Социалистической Республики Вьетнам (2022) из 981 человека, носителями анти-ВГА IgG оказались 80,1% [4]. Отметим, что по результатам проведенного исследования более трети лиц не вакцинированных и уверенных в том, что они никогда не болели ГА, имели антитела к ВГА, что свидетельствует о частом бессимптомном протекании заболевания. Подтверждением может являться рассчитанная в ходе популяционного исследования распространенность антител к ВГА среди условно здоровых лиц из СПб и ЛО, составившая примерно 37,5 тыс. человек на 100 тыс. населения, что свидетельствует о контактах добровольцев с ВГА, а также возможных бессимптомных эпизодах ГА или наличия острого ГА в анамнезе.

Важным является то, что заболеваемость ГА распределена неравномерно по территории РФ, что говорит о необходимости дальнейшего исследования популяционного иммунитета в различных регионах России для получения более четкой картины. Например, в период с 2018 по 2020 г. на территории РФ было зафиксировано 25 эпидемических очагов ВГА, среди них 3 крупных вспышки в Пермском крае, Республике Татарстан и Республике Алтай [13].

Наблюдаемая в СПб и ЛО тенденция к повышению встречаемости антител с 8,9% в группе 1-5 лет до 79,6% в группе 70 лет и более свидетельствует о том, что с возрастом происходит накоплению контактов с ВГА. Схожая тенденция была отражена при оценке серопревалентности к ВГА волонтеров различных сфер деятельности. Самая высокая частота антител была выявлена в

группе пенсионеров, а самая низкая — среди детей ясельного возраста, что, очевидно, было связано не с родом занятий, а с возрастом лиц в указанных группах, а именно с увеличением по мере взросления вероятности контакта с патогеном.

Против ВГА на мировом рынке имеется несколько инъекционных инактивированных вакцин: «Альгавак» и «Альгавак М» (Россия), «Аваксим» (Франция), «Вакта» (США), «Хаврикс» (Бельгия) и «Хеалив» (Китай). Вышеперечисленные вакцины, за исключением «Хеалив» (Китай), рекомендованы Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, зарегистрированы и доступны в РФ. Схема вакцинации против ВГА, как правило, включает в себя две внутримышечные инъекции. Согласно Приказу Минздрава России от 06.12.2021 № 1122н, вакцинация против ВГА рекомендована лицам, проживающим в регионах, неблагополучных по заболеваемости ГА, а также лицам, подверженным профессиональному риску заражения и способным стать источником распространения патогена (медицинские работники, работники сферы обслуживания населения, занятые на предприятиях пищевой промышленности, а также обслуживающие водопроводные и канализационные сооружения, оборудование и сети); лицам, выезжающим в неблагополучные страны (регионы), где регистрируется вспышечная заболеваемость ГА, а также контактными лицам в очагах ГА [13, 18]. Кроме того, вакцинация против ВГА рекомендована по эпидемическим показаниям, а именно при угрозе возникновения эпидемии или вспышки ГА (стихийные бедствия, крупные аварии на водопроводной и канализационной сети). В 2023 г. в РФ, в целом, были привиты 423 855 человек, в том числе 171 161 детей в возрасте до 17 лет включительно [10]. Необходимо отметить, что ни одна из вакцин не лицензирована для детей младше одного года.

Среди волонтеров г. Санкт-Петербурга и Ленинградской области можно отметить, что уровень вакцинации в ЛО и СПб оставался постоянным с незначительными вариациями, не связанными с возрастом, полом или профессией. Доля вакцинированных лиц в обследованной группе в 5-6 раз ниже встречаемости антител к ВГА. При этом среди лиц, сообщивших о наличии вакцинации против ВГА, частота выявления анти-ВГА IgG-антител составила всего 47,4%, что свидетельствует о недостаточном ответе иммунной системы на использованные вакцины, а также о необходимости повторной вакцинации.

Данные, полученные при сравнительном анализе распространенности анти-ВГА IgG антител у иммунизированных вакцинами «Альгавак М (ГЕП-А-ин-ВАК-ПОЛ)», «Хаврикс», «Аваксим» и другими, могут свидетельствовать о большей эффективности при однократном введении «Хаврикс» относительно «Альгавак» и других вакцин, зарегистрированных на территории РФ, однако при двукратном введении вакцины достоверных различий выявлено не было. После однократной иммунизации вакциной «Альгавак М (ГЕП-А-ин-ВАК-ПОЛ)» стойкий уровень антител в ВГА сохранялся лишь у 42,9%, в то время как при двукратном введении эффективность составляла 75,7%, что свидетельствует о необходимости повторной вакцинации при иммунизации данной вакциной. В случае вакцины «Хаврикс» отмечен высокий уровень антител к ВГА более чем у 90%, как при однократном введении, так и при двукратном. Отметим, что среди не вакцинированных волонтеров встречаемость анти-ВГА IgG-антител составила 37,3%, при том, что большинство из них уверенно отрицали ГА в анамнезе. Все это, с одной стороны, подтверждает действенность вакцинации и свидетельствует о высокой вероятности заболевания ГА при ее отсутствии, а с другой — отражает недостаточный уровень профилактических мер, малую осведомленность населения и частые контакты жителей с патогеном.

Значимую роль играет своевременная диагностика ГА с выявлением носителей заболевания и проведением соответствующей специфической вакцинопрофилактики не только в эпидемиологически неблагоприятных регионах по ВГА, но и в отдельных группах риска, с контролем уровня антител и повторной иммунизацией при снижении титра анти-ВГА IgG.

В мире уже есть примеры внедрения плановой вакцинопрофилактики ВГА: в Аргентине, Греции, Израиле, Испании, Италии, Китае, США проводят вакцинацию детей в рамках национальных календарей прививок [17]. Так, например, эффективность плановой вакцинации была показана на примере населения Северной Америки, в результате которой заболеваемость ОГА среди детей 6-10 лет снизилась на 94–97%. Аналогичное снижение заболеваемости (на 90–97%) показано после внедрения плановой вакцинации детей в регионе Апулия (Италия) [29], а также в Северном Квинсленде (Австралия) [24].

Обращает на себя внимание тот факт, что среди работников таких сфер, как образование, медицина, наука, уровень вакцинации недостаточен, а привносимый вакцинацией уровень рас-

пространности анти-ВГА IgG практически не отличается от «фонового».

В то же время довольно высокие уровни серопревалентности свидетельствуют о контактах работников различных сфер деятельности с ВГА. Например, высокий уровень антител среди работников науки может быть связан с тем, что в обследованной нами группе ученых преобладали люди, непосредственно работающие с клиническим материалом больных разной этиологии. Высокий показатель серопревалентности в группе работников транспортной сферы, мог быть связан с разъездным характером данной профессии. В свою очередь медицинские работники имеют высокий профессиональный риск инфицирования не только вирусом ГА, но и другими инфекционными возбудителями, особенно, при возможном нарушении правил асептики и антисептики. Не исключено, что среди указанных профессиональных групп преобладали люди старшего возраста, то есть и в этих случаях высокая серопревалентность к ВГА может объясняться не профессиональными рисками, а вероятностью большей частоты контактов с патогеном.

Заключение

Исследование показало, что жители СПб и ЛО продолжают контактировать с ВГА, в то же

время группы риска недостаточно охвачены вакцинацией. Учитывая фекально-оральный способ передачи вируса и распространенность анти-ВГА IgG среди не вакцинированных лиц, вопрос профилактики ГА остается крайне актуальным.

Для достижения эффективной профилактики ГА представляется необходимой разработка стратегии, включающей три основных этапа, осуществляемых параллельно. Во-первых, поскольку в рамках настоящего исследования серопревалентность анти-ВГА IgG определена во всех возрастных группах населения, составляя от 8,9% у детей в группе 1-5 лет, нарастая с возрастом до 79,6% и выше у лиц старше 60 лет, следует включить вакцинацию против вируса ГА в национальный календарь профилактических прививок, начиная с возраста 1 года. Во-вторых, популяризация методов неспецифической профилактики инфекционных заболеваний и повышения информированности населения о способах и путях передачи ВГА. В-третьих, исследование популяционного иммунитета к ВГА в различных регионах для получения более достоверной картины распространения патогена в РФ, а также для выявления скрытых очагов позволит в дальнейшем повысить эффективность специфической иммунизации.

Список литературы / References

1. Авдеева М.Г., Аликеева Г.К., Антонова М.В., Архипов Г.С., Ахмедов Д.Р., Балмасова И.П., Белова Е.Г., Бессараб Т.П., Брико Н.И., Валишин Д.А., Венгеров Ю.Я., Гаджикулиева М.М., Галимзянов Х.М., Дарбеева О.С., Добронравова О.В., Дроздова Т.Г., Дудина К.Р., Дуйко В.В., Еремушкина Я.М., Ермак Т.Н., Еровиченков А.А., Зайцева И.А., Знойко О.О., Караулов А.В., Каретки-на Г.Н., Кашуба Э.А., Климова Е.А., Кулагина М.Г., Кускова Т.К., Левин Д.Ю., Любимцева О.А., Ляпина Е.П., Мазус А.И., Максимов С.Л., Малов И.В., Малышев Н.А., Мигманов Т.Э., Михайлова Е.В., Нагибина М.В., Никифоров В.В., Огиенко О.Л., Огошкова Н.В., Рамазанова К.Х., Розенблюм А.Ю., Сологуб Т.В., Сундуков А.В., Тимченко О.Л., Токин И.И., Токмалаев А.К., Филиппов П.Г., Ханипова Л.В., Цветков В.В., Цемба В.П., Чехова Ю.С., Шахгильдян В.И., Шахмарданов М.З., Шерышева Ю.В., Шестакова И.В., Шульдяков А.А., Ющук Н.Д. *Инфекционные болезни: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 1104 с. [Avdeeva M.G., Alikeeva G.K., Antonova M.V., Arkhipov G.S., Akhmedov D.R., Balmasova I.P., Belova E.G., Bessarab T.P., Brisko N.I., Valishin D.A., Vengerev Yu.Ya., Gadzhikulieyva M.M., Galimzyanov Kh.M., Darbeeva O.S., Dobronravova O.V., Drozdova T.G., Dudina K.R., Duiko V.V., Eremushkina Ya.M., Ermak T.N., Erovichenkov A.A., Zaytseva I.A., Znoyko O.O., Karaulov A.V., Karetkina G.N., Kashuba E.A., Klimova E.A., Kulagina M.G., Kuskova T.K., Levin D.Yu., Lyubimtseva O.A., Lyapina E.P., Mazus A.I., Maksimov S.L., Malov I.V., Malyshev N.A., Migmanov T.E., Mikhaylova E.V., Nagibina M.V., Nikiforov V.V., Ogiiyenko O.L., Ogochkova N.V., Ramazanova K.H., Rozenblum A.Yu., Sologub T.V., Sundukov A.V., Timchenko O.L., Tokin I.I., Tokmalaev A.K., Filippov P.G., Khanipova L.V., Tsvetkov V.V., Tsamba V.P., Chekhova Yu.S., Shakhmardyan V.I., Shakhmardanov M.Z., Sherisheva Yu.V., Shestakova I.V., Shuld'akov A.A., Yushchuk N.D. *Infectious diseases: National Guidebook*]. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. 1104 p.
2. Гепатит А. Информационный бюллетень ВОЗ от 20 июля 2023 года [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a>. [Hepatitis A. WHO Fact sheet dated July 20, 2023. [Electronic resource]. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a>.

3. Кареткина Г.Н. Вирусный гепатит А в прошлом, настоящем и будущем // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение, 2014. Т. 8, № 3. С. 38-48. [Karetkina G.N. Viral hepatitis A: Past, present and future. *Infektsionnye bolezni: Novosti. Mneniya. Obuchenie = Infectious Diseases: News. Opinions. Education*, 2014, Vol. 8, no. 3, pp. 38-48. (In Russ.)]
4. Медицинская статистика. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://medstatistic.ru>. [Medical Statistics]. [Electronic resource]. Available at: <https://medstatistic.ru>.
5. Михеева И.В. Вакцинопрофилактика вирусного гепатита А – стратегический выбор // Доктор.Ру, 2012. Т. 9, № 77. С. 53-60. [Miheeva I.V. Strategic choice: Preventive vaccination against hepatitis A. *Doctor.Ru = Doctor.Ru*, 2012, Vol. 9, no. 77, pp. 53-60. (In Russ.)]
6. Новак К.Е., Бушманова А.Д. Эпидемиологическая ситуация по вирусному гепатиту А в Санкт-Петербурге // Медицина: теория и практика, 2019. Т. 4, № 5. С. 389-390. [Novak K.E., Bushmanova A.D. Epidemiological situation regarding viral hepatitis A in Saint Petersburg. *Medsina: teoriya i praktika = Medicine: Theory and Practice*, 2019, Vol. 4, no. 5, pp. 389-390. (In Russ.)]
7. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. 254 с. [On the state of sanitary-epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2018: Government report]. Moscow: Federal Service for Supervision in the Field of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2019. 254 p.
8. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. 340 с. [On the state of sanitary-epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2021: Government report]. Moscow: Federal Service for Supervision in the Field of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2022. 340 p.
9. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. 370 с. [On the state of sanitary-epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2022: Government report]. Moscow: Federal Service for Supervision in the Field of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2023. 370 p.
10. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. 365 с. [On the state of sanitary-epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2023: Government report]. Moscow: Federal Service for Supervision in the Field of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2024. 365 p.
11. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Санкт-Петербурге в 2023 году: Государственный доклад. СПб.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по городу Санкт-Петербургу. 2024. 246 с. [On the State of Sanitary-Epidemiological Well-being of the Population in Saint Petersburg in 2023: Government Report]. St. Petersburg: Federal Service for Supervision in the Sphere of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Department of the Federal Service for Supervision in the Sphere of Consumer Rights Protection and Human Welfare for the City of Saint Petersburg. 2024. 246 p.
12. Останкова Ю.В., Семенов А.В., Валутите Д.Э., Зуева Е.Б., Серикова Е.Н., Щемелев А.Н., Хуйнх Х., Эсауленко Е.В., Тотолян А.А. Энтеральные вирусные гепатиты в южном регионе Социалистической Республики Вьетнам // Журнал инфектологии, 2021. Т. 13, № 4. С. 72-78. [Ostankova Yu.V., Semenov A.V., Valutite D.E., Zueva E.B., Serikova E.N., Shchemelev A.N., Huynh H., Esaulenko E.V., Totolyan A.A. Enteric viral hepatitis in the Socialist Republic of Vietnam (Southern Vietnam). *Zhurnal infektologii = Journal of Infectology*, 2021, Vol. 13, no. 4, pp. 72-78. (In Russ.)]
13. Острый гепатит А у взрослых: клинические рекомендации. М., 2022. 41 с. [Acute Hepatitis A in Adults. Clinical Guidelines]. Moscow, 2022. 41 p.
14. Попова А.Ю., Егорова С.А., Смирнов В.С., Ежлова Е.Б., Миличкина А.М., Мельникова А.А., Башкетова Н.С., Историк О.А., Буц Л.В., Рэмзи Э.С., Дрозд И.В., Жимбаева О.Б., Дробышевская В.Г., Данилова Е.М., Иванов В.А., Тотолян А.А. Популяционный иммунитет к вакциноуправляемым инфекциям (кори, краснухе, эпидемическому паротиту) у населения Санкт-Петербурга и Ленинградской области // Инфекция и иммунитет, 2024. Т. 14, № 6. С. 1187-1208. [Popova A.Yu., Egorova S.A., Smirnov V.S., Ezhlova E.B., Milichkina A.M., Melnikova A.A., Bashketova N.S., Istorik O.A., Buts L.V., Ramsay E.S., Drozd I.V.,

Zhimbaeva O.B., Drobyshevskaya V.G., Danilova E.M., Ivanov V.A., Totolian A.A. Herd immunity to vaccine preventable infections in Saint Petersburg and the Leningrad region: serological status of measles, mumps, and rubella. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2024, Vol. 14, no. 6, pp. 1187-1208. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-HIT-17797.

15. Попова А.Ю., Тотолян А.А. Методология оценки популяционного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 в условиях пандемии COVID-19 // *Инфекция и иммунитет*, 2021. Т. 11, № 4. С. 609-616. [Popova A.Yu., Totolyan A.A. Methodology for assessing herd immunity to the SARS-CoV-2 virus in the context of the COVID-19 pandemic. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2021, Vol. 11, no. 4, pp. 609-616. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-MFA-1770.

16. Приказ Минздрава России от 7 октября 2015 г. № 700н «О номенклатуре специальностей специалистов, имеющих высшее медицинское и фармацевтическое образование». 2019. 5 с. [Order of the Ministry of Health of Russia dated October 7, 2015 No. 700n "On the nomenclature of specialties of specialists with higher medical and pharmaceutical education". 2019. 5 p.]

17. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Ершова О.Н., Хухлович П.А., Хасанова В.А., Лыткина И.Н., Шулакова Н.И., Романенко В.В., Юровских А.И., Ясинский А.А. Современная стратегия контроля за гепатитом А: опыт проведения плановой вакцинации в рамках регионального календаря профилактических прививок // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*, 2011. Т. 88, № 2 (57). С. 51-54. [Shakhgil'dyan I.V., Mikhailov M.I., Ershova O.N., Khukhlovich P.A., Khasanova V.A., Lytkina I.N., Shulakova N.I., Romanenko V.V., Yurovskikh A.I., Yasinsky A.A. Modern strategy for the control of hepatitis A: Experience of routine immunization in regional immunization schedule. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika = Epidemiologiya i vaksino profilaktika*, 2011, Vol. 88, no. 2 (57), pp. 51-54. (In Russ.)]

18. Эпидемиологический надзор и профилактика вирусного гепатита А: методические указания. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2011. 52 с. [Epidemiologic Surveillance and Prevention of Viral Hepatitis A: Methodical Instructions]. Moscow: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor, 2011. 52 p.

19. Эсауленко Е.В., Лялина Л.В., Семенов А.В., Трифонова Г.Ф., Бушманова А.Д., Скворода В.В., Иванова Н.В., Чуланов В.П., Пименов Н.Н., Комарова С.В. Вирусные гепатиты в Российской Федерации: Аналитический обзор. Выпуск 11. СПб.: Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, 2018. 112 с. [Esaulenko E.V., Lyalina L.V., Semenov A.V., Trifonova G.F., Bushmanova A.D., Skvoroda V.V., Ivanova N.V., Chulanov V.P., Pimenov N.N., Komarova S.V. Viral Hepatitis in the Russian Federation: Analytical Review. Issue 11]. St. Petersburg: Pasteur Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 2018. 112 p.

20. Эсауленко Е.В., Семенов А.В., Сухорук А.А., Понятишина М.В., Останкова Ю.В., Хамитова И.В., Найденова Е.В., Крицкий А.А., Бумбали С., Барри М.С., Буаро М.Й., Щербакова С.А., Тотолян А.А. Сероэпидемиологическое исследование энтеральных гепатитов в Гвинейской Республике // *Актуальные инфекции в Гвинейской Республике: эпидемиология, диагностика и иммунитет*. СПб.: Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, 2017. С. 225-231. [Esaulenko E.V., Semenov A.V., Sukhoruk A.A., Poniatishina M.V., Ostankova Y.V., Khamitova I.V., Naydenova E.V., Kritsky A.A., Bumbali S., Barry M.S., Bouaro M.Y., Shcherbakova S.A., Totolyan A.A. Seroepidemiological study of enteric hepatitis in the Republic of Guinea. *Actual Infections in the Republic of Guinea: Epidemiology, Diagnostics and Immunity*]. St. Petersburg: Pasteur Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 2017, pp. 225-231.

21. Юшук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О., Кареткина Г.Н., Максимов С.Л., Маев И.В. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 280 с. [Yushchuk N.D., Klimova E.A., Znoiko O.O., Karetkina G.N., Maksimov S.L., Maev I.V. Viral Hepatitis: Clinical Presentation, Diagnosis, Treatment. 4th ed., revised and expanded]. Moscow: GEOTAR-Media, 2023. 280 p.

22. Abdullah I., Goreal A. Seroprevalence of anti-hepatitis A virus antibody in Iraq. *East Mediterr. Health J.*, 2022, Vol. 28, no. 11, pp. 829-834.

23. Global hepatitis report 2024: action for access in low- and middle-income countries, 2024. 223 p. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240091672>.

24. Hanna J.N., Hills S.L., Humphreys J.L. Impact of hepatitis A vaccination of Indigenous children on notifications of hepatitis A in north Queensland. *Med. J. Aust.*, 2004, Vol. 181, no. 9, pp. 482-485.

25. Lim D.H., Sohn W., Jeong J.Y., Oh H., Lee J.G., Yoon E.L., Kim T.Y., Nam S., Sohn J.H. The chronological changes in the seroprevalence of anti-hepatitis A virus IgG from 2005 to 2019: Experience at four centers in the capital area of South Korea. *Medicine*, 2022, Vol. 101, no. 48, e31639. doi: 10.1097/MD.00000000000031639.

26. McKnight K.L., Lemon S.M. Hepatitis A virus genome organization and replication strategy. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, 2018, Vol. 8, no. 12, pp. 1-18.
27. Shin E.C., Jeong S.H. Natural history, clinical manifestations, and pathogenesis of hepatitis A. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, 2018, Vol. 8, no. 9, pp. 1-13.
28. Thebault A., Roque-Afonso A.-M., Kooh P., Cadavez V., Gonzales-Barron U., Pavio N. Risk factors for sporadic hepatitis A infection: A systematic review and meta-analysis. *Microb Risk Anal.*, 2020, Vol. 17, no. 3, pp. 100-155.
29. Wang X.Y., Xu Z.Y., Ma J.C., von Seidlein L., Zhang Y., Hao Z.Y., Han O.P., Zhang Y.L., Tian M.Y., Ouyang P.Y., Zhang Z.Y., Han C.Q., Xing Z.C., Chen J.C. Long-term immunogenicity after single and booster dose of a live attenuated hepatitis A vaccine: results from 8-year follow-up. *Vaccine*, 2007, Vol. 25, no. 3, pp. 446-449.
30. WHO position paper on hepatitis A vaccines – June 2012. *Wkly Epidemiol. Rec.*, 2012, Vol. 87, no. 28/29, pp. 261-276.

Авторы:

Попова А.Ю. — д.м.н., профессор, руководитель Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Россия

Горбунова А.Ю. — лаборант-исследователь лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Останкова Ю.В. — к.б.н., заведующая лабораторией иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Егорова С.А. — д.м.н., заместитель директора по инновациям ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Рейнгардт Д.Э. — врач клинико-лабораторной диагностики отделения диагностики ВИЧ-инфекции и СПИД-ассоциированных заболеваний ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Popova A. Yu., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russian Federation

Gorbunova A. Yu., Laboratory Research Assistant, Laboratory of Molecular Immunology, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Ostankova Yu. V., PhD (Biology), Head of the Laboratory of Immunology and Virology HIV, Senior Researcher of the Laboratory of Molecular Immunology, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Egorova S. A., PhD, MD (Medicine), Deputy Director for Innovations, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Reingardt D. E., Clinical Laboratory Diagnostics Doctor, Department of Diagnostics of HIV Infection and AIDS-Associated Diseases Infection, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Иванова А.Р. — лаборант отделения диагностики ВИЧ-инфекции и СПИД-ассоциированных заболеваний ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Ivanova A.R., Laboratory Assistant, Department of Diagnostics of HIV Infection and AIDS-Associated Diseases Infection, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Щемелев А.Н. — к.б.н., младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Schemelev A.N., PhD (Biology), Junior Researcher, Laboratory of Immunology and Virology HIV Infection, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Дрозд И.В. — к.б.н., заведующая центральной клинико-диагностической лабораторией медицинского центра ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Drozhd I.V., PhD (Biology), Head, Central Clinical Diagnostic Laboratory of the Medical Center, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Жимбаева О.Б. — заведующая лабораторией молекулярно-генетической диагностики медицинского центра ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Zhimbaeva O.B., Head, Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics of the Medical Center, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Данилова Е.М. — заведующая диспансерно-поликлиническим отделением Медицинского центра ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Danilova E.M., Head, Outpatient Department of the Medical Center, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Миличкина А.М. — к.м.н., главный врач медицинского центра ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Milichkina A.M., PhD (Medicine), Chief Physician of the Medical Center, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Ежлова Е.Б. — к.м.н., заместитель руководителя Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Россия

Ezhlova E.B., PhD (Medicine), Deputy Head, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russian Federation

Мельникова А.А. — к.м.н., руководитель управления эпидемиологического надзора, Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Россия

Melnikova A.A., PhD (Medicine), Head, Epidemiological Surveillance Department, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russian Federation

Башкетова Н.С. — руководитель управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по городу Санкт-Петербургу и Ленинградской области, Санкт-Петербург, Россия

Bashketova N.S., Head of the Department, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing in St. Petersburg and Leningrad Region, St. Petersburg, Russian Federation

Буц Л.В. — к.м.н., специалист 1-й категории ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Buts L.V., PhD (Medicine), 1st category specialist, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Тотolian Арег А. — д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий лабораторией молекулярной иммунологии, директор ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Totolian Areg A., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Head, Laboratory of Molecular Immunology, Director, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

МАРКЕРЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СТАРЕНИЯ ПРИ ГЕРИАТРИЧЕСКИХ СИНДРОМАХ

Лукьянова С.О., Греченко В.В., Артемьева О.В., Стражеско И.Д.,
Ганковская Л.В.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Резюме. Общемировая тенденция к увеличению продолжительности жизни делает изучение аспектов старения и возраст-ассоциированной патологии актуальным. Патофизиологические механизмы, лежащие в основе гериатрических синдромов, остаются недостаточно изученными, предполагают, что хроническое стерильное воспаление (inflammaging) может быть ключевым фактором, который связывает старческую астению и саркопению. Группами ученых ведутся работы по поиску биомаркеров, ассоциированных с различными фенотипами старения, среди наиболее изученных иммунологических маркеров старения выделяют IL-1 β , IL-6, TNF α , С-реактивный белок. Исследование посвящено комплексной оценке уровня экспрессии гена паттерн-распознающего рецептора TLR2, генов цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-10 и содержания цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-10 у долгожителей с синдромом старческой астении, саркопенией. В работу были включены 219 долгожителей, которым была проведена комплексная гериатрическая оценка в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Была выделена подгруппа, включающая 161 пациента, соответствующих критериям однородности по сопутствующей патологии с использованием индекса коморбидности Чарлсона. Далее были выделены клинические группы долгожителей по гериатрическим синдромам с наличием старческой астении (n = 77) и отсутствием старческой астении (n = 84), с наличием саркопении (n = 130) и ее отсутствием (n = 31). Показано, что синдром старческой астении сопровождается увеличением экспрессии гена *TLR2*, генов провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-6, повышением концентрации цитокина IL-6 в сыворотке крови по сравнению с группой без этого синдрома. Установлено, что саркопения сочетается с повышением экспрессии гена *IL6*, продукции цитокинов IL-1 β и IL-6, а также снижением экспрессии гена и продукции противовоспалительного цитокина IL-10 по сравнению с группой без саркопении. Выявлено, что у долгожителей с саркопенией соотношение концентрации цитокинов IL-6/IL-10 в 5 раз выше, чем у долгожителей без саркопении, а у пациентов с астенией – в 3,4 раза выше, чем у долгожителей без этого синдрома. Увеличение показателя IL-6/IL-10 ассоциировалось с высокой вероятностью развития астении и саркопении. Таким образом, полученные в ходе исследования результаты подтверждают участие воспалительного старения в патогенезе гериатрических синдромов у долгожителей. Соотношение IL-6/IL-10, характеризующее дисбаланс про- и

Адрес для переписки:

Лукьянова Светлана Олеговна
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения РФ
117513, Россия, Москва ул. Островитянова, 1.
Тел.: 8 (915) 182-37-62.
E-mail: lukyanovasv@mail.ru

Address for correspondence:

Svetlana O. Lukyanova
N. Pirogov Russian National Research Medical University
1 Ostrovitianov St
Moscow
117513 Russian Federation
Phone: +7 (915) 182-37-62.
E-mail: lukyanovasv@mail.ru

Образец цитирования:

С.О. Лукьянова, В.В. Греченко, О.В. Артемьева,
И.Д. Стражеско, Л.В. Ганковская «Маркеры
воспалительного старения при гериатрических
синдромах» // Медицинская иммунология, 2025. Т. 27,
№ 3. С. 643-650.
doi: 10.15789/1563-0625-BOI-3207

© Лукьянова С.О. и соавт., 2025
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

S.O. Lukyanova, V.V. Grechenko, O.V. Artemieva,
I.D. Strajesko, L.V. Gankovskaya "Biomarkers of
inflammaging in geriatric syndromes", *Medical Immunology
(Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2025, Vol. 27, no. 3,
pp. 643-650.
doi: 10.15789/1563-0625-BOI-3207

© Lukyanova S.O. et al., 2025
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-BOI-3207

противовоспалительных факторов в сыворотке крови долгожителей, можно рассматривать как потенциальный маркер выраженности воспаления и развития старческой астении и саркопении.

Ключевые слова: воспалительное старение, долголетие, экспрессия генов, цитокины, синдром старческой астении, саркопения

BIOMARKERS OF INFLAMMAGING IN GERIATRIC SYNDROMES

Lukyanova S.O., Grechenko V.V., Artemieva O.V., Strajesko I.D., Gankovskaya L.V.

N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Abstract. The worldwide trend towards increasing life expectancy makes relevant the studies on aging and age-associated pathology. The pathophysiologic mechanisms underlying geriatric syndromes remain insufficiently studied. It is hypothesized that chronic sterile inflammation (inflammaging) may be a key factor that links senile asthenia and sarcopenia. Several scientific teams are searching for biomarkers associated with different aging phenotypes. IL-1 β , IL-6, TNF α , and C-reactive protein are among the most studied immunologic markers of aging. The study is devoted to a comprehensive evaluation of expression level of TLR2 pattern-recognizing receptor gene as well as IL-1 β , IL-6, IL-10 cytokine genes, and the contents of IL-1 β , IL-6, IL-10 cytokines in long-livers with senile asthenia and sarcopenia. We included 219 nonagenarians who underwent a comprehensive geriatric evaluation according to current clinical guidelines. A subgroup including 161 patients meeting the homogeneity criteria for comorbidity was assessed by the Charlson comorbidity index. Further on, the clinical groups of long-livers were identified according to geriatric syndromes with the presence of senile asthenia (n = 77) and absence of frailty (n = 84); with sarcopenia (n = 130), and free of sarcopenia (n = 31). It was shown that the frailty is accompanied by increased expression of *TLR2* gene, genes of proinflammatory cytokines IL-1 β and IL-6, increased concentration of serum cytokine IL-6 compared to the group without this syndrome. It was found that sarcopenia is combined with increased *IL6* gene expression, IL-1 β and IL-6 cytokine production, and decreased gene expression and production of anti-inflammatory cytokine IL-10 compared to the group without sarcopenia. The ratio of IL-6/IL-10 cytokine concentration was found to be 5 times higher in long-livers with sarcopenia than in nonagenarians without sarcopenia, being 3.4 times higher in patients with senile asthenia than in nonagenarians without this syndrome. Increased IL-6/IL-10 ratio was associated with high probability of developing frailty and sarcopenia. Hence, the results of our study confirm the involvement of inflammatory aging in pathogenesis of geriatric syndromes in long-livers. The IL-6/IL-10 ratio, which characterizes the imbalance of pro- and anti-inflammatory factors in blood serum of nonagenarians, may be considered a potential marker of inflammation severity, evolving frailty and sarcopenia.

Keywords: inflammaging, longevity, gene expression, frailty, cytokine, sarcopenia

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда № 23-15-00137, <http://rscf.ru/project/23-15-00137/>.

Введение

В последние десятилетия наблюдается устойчивая общемировая тенденция к увеличению продолжительности жизни. Этот феномен сопровождается значительным ростом как численности, так и доли населения, достигшего возраста 90 лет и более, которое, согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, от-

носят к категории долгожителей [1]. Такая демографическая ситуация делает изучение аспектов старения и различных траекторий старения все более актуальным.

Долгожители представляют собой неоднородную популяцию с разными функциональными возможностями и уровнем здоровья, с наличием или отсутствием возраст-ассоциированных заболеваний, гериатрических синдромов. Саркопении и старческая астения — это два взаимосвязанных гериатрических синдрома, имеющих схожие патофизиологические механизмы. Оба

состояния характеризуются снижением физиологических резервов организма и увеличением уязвимости к стрессовым факторам, что приводит к ухудшению функционального статуса, снижению качества жизни и повышенному риску неблагоприятных исходов. Хотя каждый из этих синдромов может возникать независимо у пожилых людей, оба часто наблюдаются одновременно. Снижение мышечной массы и силы является важным предиктором развития старческой астении, так как приводит к ограничению физической активности. В то же время системные нарушения, характерные для астении, могут усугублять саркопенический процесс, способствуя его прогрессированию [9].

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе саркопении и астении, остаются недостаточно изученными, предполагают, что хроническое стерильное воспаление (inflammaging) может быть ключевым фактором, который связывает старческую астению и саркопению [13]. Группами ученых ведутся работы по поиску биомаркеров, ассоциированных с различными фенотипами старения, среди наиболее изученных иммунологических маркеров старения выделяют IL-1 β , IL-6, TNF α , С-реактивный белок. В связи с этим **целью настоящего исследования** явилась комплексная оценка уровня экспрессии гена паттерн-распознающего рецептора TLR2, генов цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-10 в лейкоцитах и содержания цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-10 в сыворотке крови у долгожителей с синдромом старческой астении, саркопенией.

Материалы и методы

В исследование были включены 219 долгожителей (средний возраст 92,1 года, 77 мужчин и 142 женщины), проходившие обследование в Российском геронтологическом научно-клиническом центре РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (директор — член-корреспондент РАН, д.м.н. Ткачева О.Н.). Работа проводилась в соответствии с принципами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP) и получила одобрение локального этического комитета РНИМУ им. Н.И. Пирогова (протокол заседания № 213 от 13.12.2021).

В анализ вошли пациенты в возрасте от 90 до 100 лет, давшие письменное информированное согласие на участие, а также не имеющие острых инфекционных заболеваний на момент обследования. Каждому участнику была проведена комплексная гериатрическая оценка в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Диагностика синдрома старческой астении осуществлялась на основании результатов краткой батареи тестов физического функционирования

(Short Physical Performance Battery, SPPB). Значение ≤ 7 баллов по шкале SPPB рассматривалось как критерий наличия старческой астении. Саркопения выставлялась при получении 4 баллов и выше в опроснике SARC-F или снижения показателей мышечной силы на основании кистевой динамометрии с учетом индекса массы тела.

Для изучения профиля экспрессии исследуемых генов и цитокинов при гериатрических синдромах из общего числа участников была выделена подгруппа, включающая 161 пациента (102 женщины, 59 мужчин, средний возраст 92,1 года), соответствующих критериям однородности по сопутствующей патологии. Для формирования данной выборки использовался индекс коморбидности Чарлсона (Charlson Comorbidity Index, CCI). В анализ включались пациенты с суммой баллов ≤ 3 по CCI, имеющие только сердечно-сосудистые заболевания.

Далее были выделены клинические группы долгожителей по гериатрическим синдромам с наличием старческой астении ($n = 77$) и отсутствием старческой астении ($n = 84$), с наличием саркопении ($n = 130$) и ее отсутствием ($n = 31$). Сформированная когорта позволила минимизировать влияние полиморбидности и провести целенаправленный анализ связи экспрессии генов и выработки цитокинов с ключевыми гериатрическими синдромами.

В качестве биологического материала для исследования использовали образцы периферической крови. Для определения уровня экспрессии генов провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6) и противовоспалительного цитокина (IL-10), гена паттерн-распознающего рецептора TLR2 в лейкоцитах периферической крови применялся метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) согласно отработанному нами ранее протоколу [2].

Для определения концентрации IL-1 β , IL-6, IL-10 в сыворотке крови использовали метод твердофазного иммуноферментного анализа (коммерческие наборы для иммуноферментного анализа фирмы АО «Вектор-Бест», Россия) строго по методике производителя.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программных пакетов Microsoft Excel 2016, GraphPad Prism 8 и IBM SPSS Statistics 26. Проверка нормальности распределения выборок проводилась с применением критерия Колмогорова—Смирнова. В связи с тем, что не все переменные соответствовали критериям нормального распределения, при сравнении исследуемых групп предпочтение отдавалось непараметрическим методам. В частности, для попарного сравнения использовался критерий Манна—Уитни, а при анализе различий между

несколькими группами – критерий Краскела–Уоллиса, при этом различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$. В дополнение к основным методам выполнялся одномерный логистический регрессионный анализ с построением ROC-кривых, что позволило оценить чувствительность и специфичность прогнозных моделей в контексте изучения факторов риска развития синдрома старческой астении и саркопении.

Результаты и обсуждение

Способность паттерн-распознающего рецептора TLR2 димеризоваться с TLR1, TLR4, TLR6 и TLR10 значительно расширяет спектр обнаруживаемых патогенов и позволяет участвовать в регуляции как провоспалительных, так и противовоспалительных процессов [4]. На первом этапе был изучен уровень экспрессии гена паттерн-распознающего рецептора TLR2 у долгожителей в зависимости от наличия гериатрических синдромов (рис. 1).

Выявлено, что у долгожителей с наличием астении уровень экспрессии гена *TLR2* составляет 4,37 (1,77-7,83) отн. ед., с отсутствием – 3,43 (2,66-4,21) отн. ед. Показано достоверное увеличение экспрессии гена *TLR2* в группе долгожителей с астенией ($p = 0,02$). При этом не обнаружено достоверно значимых различий при сравнении группы с наличием саркопении 3,37 (1,93-5,17) и отсутствием саркопении 4,14 (3,39-4,73). Повышение экспрессии гена *TLR2* у пациентов с астенией, но не с саркопенией, может свидетельствовать о том, что астения сопровождается более выраженной активацией системных воспалительных механизмов.

DAMP и PAMP, взаимодействуя с TLRs, могут активировать сигнальный путь NF- κ B, приводящий к экспрессии провоспалительных цитокинов и хемокинов, в том числе IL-6, а также стимулировать NLR, что приводит к образованию инфламмосомы, которая индуцирует секрецию IL-1 β и IL-18 [6]. На следующем этапе были проанализированы экспрессия генов провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-6 и их концентрация у долгожителей с гериатрическими синдромами (табл. 1).

Выявленное увеличение экспрессии гена *IL1 β* в 1,3 раза ($p = 0,0242$) и *IL6* в 4,1 раза ($p < 0,0001$) у пациентов с астенией по сравнению с группой без данного синдрома может указывать на вовлечение провоспалительных цитокинов в развитие астении. Установлено, что у пациентов с астенией концентрация IL-6 в сыворотке крови была в 2,6 раза выше ($p < 0,0001$).

Полученные нами данные могут говорить о развитии более выраженного провоспалительного фенотипа у долгожителей с астенией с участием плейтропных провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-6. Эти результаты согласуются с рядом систематических обзоров, в которых продемонстрировано повышение уровня IL-6 в сыворотке крови у пациентов с астенией в возрасте от 60 до 80 лет [3, 14]. Повышение экспрессии и концентрации IL-1 β и IL-6 может быть обусловлено мультифакторными возраст-зависимыми изменениями, связанными с накоплением сенесцентных клеток (SASP), активацией врожденного иммунитета в ответ на возрастное накопление поврежденных молекул (DAMP) и стимуляции инфламмосомы NLRP3, изменениями микробиоты и нарушениями барьерной функции ки-

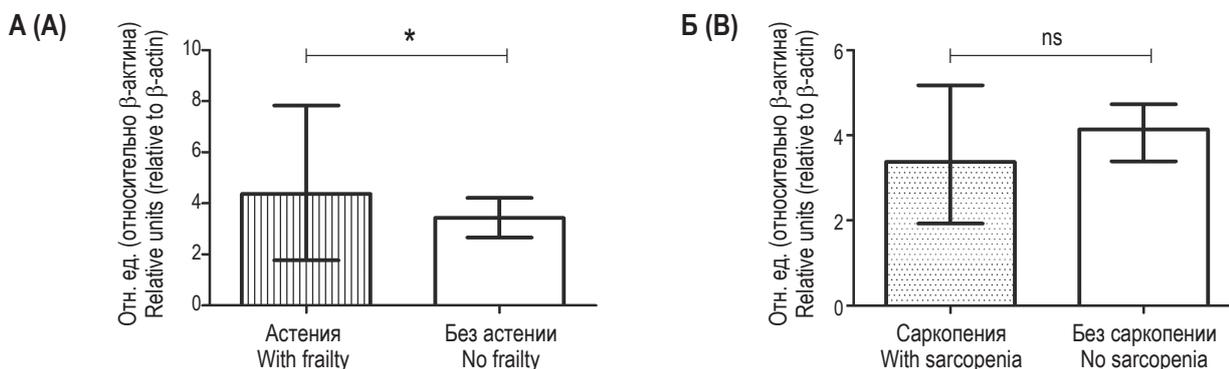


Рисунок 1. Экспрессия гена *TLR2* у долгожителей в группах с наличием и отсутствием астении (А), в группах с наличием и отсутствием саркопении (Б)

Примечание. Данные представлены в виде Me (Q_{0.25}-Q_{0.75}). p – уровень значимости; ** – $p \leq 0,01$, *** – $p \leq 0,001$.

Figure 1. *TLR2* gene expression in nonagenarians in groups with presence and absence of frailty (A), in groups with presence and absence of sarcopenia (B)

Note. Data are presented as Me (Q_{0.25}-Q_{0.75}). p, significance level; **, $p \leq 0.01$, ***, $p \leq 0.001$.

ТАБЛИЦА 1. ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ *IL1β*, *IL6*, *IL10* В ЛЕЙКОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ И УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ *IL-1β*, *IL-6*, *IL-10* В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ С НАЛИЧИЕМ И ОТСУТСТВИЕМ ГЕРИАТРИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ

TABLE 1. *IL1β*, *IL6*, *IL10* GENE EXPRESSION IN PERIPHERAL BLOOD LEUKOCYTES OF AND *IL-1β*, *IL-6*, *IL-10* CYTOKINE LEVELS IN SERUM OF NONAGENARIANS WITH AND WITHOUT GERIATRIC SYNDROMES

Показатель Indicator	Наличие астении Presence of frailty (n = 77)	Отсутствие астении Absence of frailty (n = 84)	p	Наличие саркопении Presence of sarcopenia (n = 130)	Отсутствие саркопении Absence of sarcopenia (n = 31)	p
Экспрессия гена <i>IL1β</i> , отн. ед. <i>IL1β</i> gene expression, r. u.	10,25 (5,72-21,44)	8,04 (2,84-15,62)	*	9,83 (4,95-17,35)	11,21 (6,94-14,59)	ns
Концентрация <i>IL-1β</i> , пг/мл <i>IL-1β</i> concentration, pg/mL	3,00 (1,95-4,52)	2,99 (2,14-5,00)	ns	3,57 (2,40-5,43)	2,40 (1,87-2,74)	***
Экспрессия гена <i>IL6</i> , отн. ед. <i>IL6</i> gene expression, r. u.	4,61 (2,03-8,78)	1,12 (0,48-2,40)	***	2,52 (0,83-6,36)	1,39 (0,63-2,95)	*
Концентрация <i>IL-6</i> , пг/мл <i>IL-6</i> concentration, pg/mL	9,2 (6,34-32,10)	3,51 (2,26-6,25)	***	6,62 (3,97-16,05)	2,25 (2,12-3,41)	***
Экспрессия гена <i>IL10</i> , отн. ед. <i>IL10</i> gene expression, r. u.	0,095 (0,069-0,130)	0,11 (0,069-0,180)	ns	0,096 (0,068-0,144)	0,16 (0,11-0,21)	***
Концентрация <i>IL-10</i> , пг/мл <i>IL-10</i> concentration, pg/mL	5,71 (3,68-6,93)	5,86 (3,60-6,93)	ns	5,49 (3,45-6,62)	7,03 (5,79-7,45)	**

Примечание. Данные представлены в виде Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}). p – уровень значимости; * – p < 0,05, ** – p < 0,01, *** – p < 0,001.

Note. Data are presented as Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}). p, significance level; *, p < 0.05; **, p < 0.01; ***, p < 0.001.

шечника, приводящих к транслокации бактериальных антигенов и активации PRR.

В литературе *IL-6* рассматривается как маркер старческой астении и функционального ухудшения у пожилых, а его высокая концентрация коррелирует с повышенной смертностью, снижением физической активности и когнитивными нарушениями. Далее нами была оценена связь между степенью тяжести астении и маркерами, показавшими достоверное отличие в группах долгожителей с наличием и отсутствием астении. Нами показано, что степень тяжести асте-

нии умеренно коррелирует с экспрессией гена *IL6* (r = 0,453, p < 0,0001) и концентрацией *IL-6* (r = 0,443, p < 0,0001), слабо коррелирует с экспрессией гена *IL1β* (r = 0,165, p = 0,037).

Аналогичные тенденции обнаружены и у долгожителей с саркопенией, у которых выявлено достоверное повышение экспрессии гена *IL6* в лейкоцитах в 1,8 раза (p = 0,0248), увеличение концентрации *IL-6* в сыворотке крови в 3 раза (p < 0,0001), а также увеличение концентрации *IL-1β* в 1,5 раза (p = 0,0008) по сравнению с пациентами без саркопении.

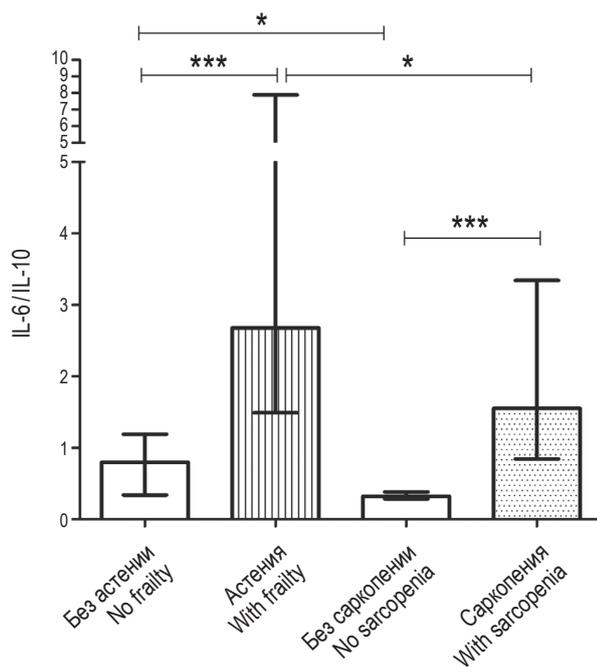


Рисунок 2. Соотношение концентрации цитокинов IL-6/IL-10 у долгожителей с наличием и отсутствием гериатрических синдромов

Примечание. Данные представлены в виде Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$). p – уровень значимости; *** – $p \leq 0,001$.

Figure 2. Ratio of IL-6/IL-10 cytokine concentrations in long-livers with the presence and absence of geriatric syndromes
Note. Data are presented as Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$). p, significance level, ***, $p \leq 0.001$.

Было показано, что уровень IL-6 положительно коррелирует с уровнем циркулирующей бесклеточной митохондриальной ДНК (мтДНК), которая увеличивается при саркопении. мтДНК может выступать в качестве DAMP и запускать сигнальные пути, опосредованные PRR [5]. IL-6 может участвовать в катаболизме мышечной ткани, стимулируя протеолиз и ингибируя анаболические пути, ответственные за мышечный рост и восстановление. Повышение уровня IL-1 β у пациентов с саркопенией, активируя ядерный фактор транскрипции NF- κ B, может усиливать продукцию провоспалительных молекул и способствовать повышенной активности убиквитин-протеасомной системы.

На следующем этапе проводилась оценка экспрессии гена *IL10* в лейкоцитах периферической крови, а также концентрации цитокина IL-10 в сыворотке крови у пациентов с гериатрическими синдромами. Отмечено статистически значимое снижение экспрессии гена *IL10* в 1,7 раза ($p = 0,0009$), а также уменьшение его концентрации в сыворотке крови в 1,3 раза ($p = 0,0023$) у долгожителей с саркопенией по сравнению с

группой без этого синдрома. В то же время анализ в группах с наличием и отсутствием астении не выявил статистически значимых различий между группами (табл. 1). Выявленное снижение экспрессии гена *IL10* и его продукции при саркопении подтверждает гипотезу о дисфункции противовоспалительных механизмов у данной группы пациентов. IL-10 является ключевым иммунорегуляторным цитокином, ограничивающим избыточную продукцию провоспалительных молекул, таких как IL-6, TNF α и IL-1 β , путем ингибирования активации NF- κ B и подавления экспрессии провоспалительных генов [8].

В ряде работ соотношение концентрации IL-6/IL-10 в сыворотке крови исследовалось для определения степени тяжести воспаления [11, 12] IL-13 и IL-4. В нескольких исследованиях у лиц пожилого и старческого возраста изучался показатель IL-6/IL-10 в сыворотке пациентов с гериатрическими синдромами.

Так, в исследовании Kochlik и соавт. наблюдались более высокие уровни IL-6/IL-10 в сыворотке пациентов со старческой астенией, а Rong и соавт. отметили повышение соотношения IL-6/IL-10 у пожилых людей с саркопенией по сравнению с группой без этого синдрома [7, 10]. Учитывая, что дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными факторами потенциально может быть маркером выраженности воспаления при гериатрических синдромах, была проведена оценка соотношения концентрации IL-6/IL-10 в сыворотке крови у долгожителей с наличием и отсутствием астении и саркопении (рис. 2).

Нами было выявлено, что у долгожителей без саркопении соотношение IL-6/IL-10 составляет 0,3 (0,3-0,4), что в 5 раз ниже, чем у долгожителей с саркопенией 1,5 (0,8-3,3). У пациентов с астенией показатель IL-6/IL-10 равен 2,7 (1,5-7,9), что в 3,4 раза выше, чем у долгожителей без этого синдрома 0,8 (0,3-1,2). У пациентов с отсутствием саркопении наблюдается более низкое соотношение показателя IL-6/IL-10, по сравнению с пациентами без астении. Это может объясняться тем, что саркопения может быть изолированным процессом, составляющей частью старческой астении.

Проведенный ROC-анализ продемонстрировал высокую прогностическую значимость соотношения IL-6/IL-10 для оценки риска развития старческой астении и саркопении у долгожителей. Для астении площадь под ROC-кривой составила $0,848 \pm 0,047$ (95% ДИ 0,755-0,940, $p \leq 0,001$), оптимальное пороговое значение IL-6/IL-10 равно 1,25, при этом чувствительность метода составила 80,0%, а специфичность – 76,6%. Для саркопении AUC = $0,894 \pm 0,044$ (95%

ДИ 0,809-0,979, $p \leq 0,001$), оптимальный порог IL-6/IL-10 для предсказания саркопении составил 0,45, при котором чувствительность достигала 93,0%, а специфичность – 80%. Показатель IL-6/IL-10 более 1,25 повышает риск развития астении (OR = 12,156, 95% ДИ 4,147-35,623, $\chi^2 = 23,950$, $p < 0,001$), а значение более 0,45 повышает риск развития саркопении (OR = 70,667, 95% ДИ 15,441-323,416, $\chi^2 = 47,362$, $p < 0,001$). Таким образом, соотношение IL-6/IL-10, характеризующее дисбаланс про- и противовоспалительных факторов, в сыворотке крови у долгожителей, можно рассматривать как потенциальный маркер выраженности воспаления, ассоциированный с гериатрическими синдромами.

Заключение

Полученные в ходе исследования результаты подтверждают участие воспалительного старения

в патогенезе гериатрических синдромов у долгожителей. Показано, что синдром старческой астении сопровождается увеличением экспрессии гена *TLR2*, генов провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-6, повышением концентрации цитокина IL-6 в сыворотке крови по сравнению с группой без этого синдрома. Установлено, что саркопении сочетается с повышением экспрессии гена *IL6*, продукции цитокинов IL-1 β и IL-6, а также снижением экспрессии гена и продукции противовоспалительного цитокина IL-10 по сравнению с группой без саркопении. Показатель соотношения концентрации цитокинов IL-6/IL-10 может рассматриваться как маркер стратификации риска развития саркопении и астении и быть использован для разработки персонализированных стратегий профилактики этих гериатрических синдромов.

Список литературы / References

1. Горощко Н.В., Пацала С.В. Долгожители в демографической структуре населения России // Социально-трудовые исследования. 2023. Т. 50, № 1. С. 131-144. [Goroshko N.V., Patsala S.V. Centenarians in the demographic structure of the Russian population. *Sotsialno-trudovye issledovaniya = Social and Labor Research*, 2023, Vol. 50, no. 1, pp. 131-144. (In Russ.)]
2. Лукьянова С.О., Артемьева О.В., Стражеско И.Д., Ганковская Л.В. Экспрессия генов *TLR2*, *IL-1 β* , *IL-10* как возможный фактор успешного или патологического старения у долгожителей // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2023. Т. 176, № 10. С. 510-513. [Lukyanova S.O., Artemyeva O.V., Strazhesko I.D., Nasaeva E.D., Grechenko V.V., Gankovskaya L.V. Expression of *TLR2*, *IL-1 β* , *IL-10* genes as a possible factor of successful or pathological aging in nonagenarians. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2023, Vol. 176, no. 10, pp. 510-513. (In Russ.)]
3. Byrne T., Cooke J., Bambrick P., McNeela E., Harrison M. Circulating inflammatory biomarker responses in intervention trials in frail and sarcopenic older adults: A systematic review and meta-analysis. *Exp. Gerontol.*, 2023, Vol. 177, 112199. doi: 10.1016/j.exger.2023.112199.
4. Colleselli K., Stierschneider A., Wiesner C. An update on toll-like receptor 2, its function and dimerization in pro- and anti-inflammatory processes. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, Vol. 24, no. 15, 12464. doi: 10.3390/ijms241512464.
5. Fan Z., Yang J.Y., Guo Y., Liu Y.X., Zhong X.Y. Altered levels of circulating mitochondrial DNA in elderly people with sarcopenia: Association with mitochondrial impairment. *Exp. Gerontol.*, 2022, Vol. 163, 111802. doi: 10.1016/j.exger.2022.111802.
6. Gong T., Liu L., Jiang W., Zhou R. DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases. *Nat. Rev. Immunol.*, 2020, Vol. 20, no. 2, pp. 95-112.
7. Kochlik B., Franz K., Henning T., Weber D., Wernitz A., Herpich C., Jannasch F., Aykaç V., Müller-Werdan U., Schulze M.B., Grune T., Norman K. Frailty is characterized by biomarker patterns reflecting inflammation or muscle catabolism in multi-morbid patients. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2023, Vol. 14, no. 1, pp. 157-166.
8. Nelke C., Dziewas R., Minnerup J., Meuth S.G., Ruck T. Skeletal muscle as potential central link between sarcopenia and immune senescence. *EBioMedicine*, 2019, Vol. 49, pp. 381-388.
9. Picca A., Coelho-Junior H.J., Calvani R., Marzetti E., Vetrano D.L. Biomarkers shared by frailty and sarcopenia in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res. Rev.*, 2022, Vol. 73, 101530. doi: 10.1016/j.arr.2021.101530.
10. Rong Y.D., Bian A.L., Hu H.Y., Ma Y., Zhou X.Z. Study on relationship between elderly sarcopenia and inflammatory cytokine IL-6, anti-inflammatory cytokine IL-10. *BMC Geriatr.*, 2018, Vol. 18, no. 1, 308. doi: 10.1186/s12877-018-1007-9.
11. Sapan H.B., Paturusi I., Jusuf I., Patellongi I., Massi M.N., Pusponogoro A.D., Arief S.K., Labeda I., Islam A.A., Rendy L., Hatta M. Pattern of cytokine (IL-6 and IL-10) level as inflammation and anti-inflammation mediator of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) in polytrauma. *Int. J. Burns Trauma*, 2016, Vol. 6, no. 2, pp. 37-43.

12. Sari S.D.P., Listiyaningsih E., Mawanti W.T., Martalena D. Anti-Inflammatory Cytokine (IL-10) Profiles and Ratio of IL-6/IL-10 in Covid-19 Patients. *MMJ*, 2024, Vol. 5, no. 1, pp. 1-8.
13. Wilson D., Jackson T., Sapey E., Lord J.M. Frailty and sarcopenia: The potential role of an aged immune system. *Ageing Res. Rev.*, 2017, Vol. 36, pp. 1-10.
14. Xu Y., Wang M., Chen D., Jiang X., Xiong Z. Inflammatory biomarkers in older adults with frailty: a systematic review and meta-analysis of cross-sectional studies. *Ageing Clin. Exp. Res.*, 2022, Vol. 34, no. 5, pp. 971-987.

Авторы:

Лукьянова С.О. — ассистент кафедры иммунологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Греченко В.В. — к.м.н., доцент кафедры иммунологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Артемяева О.В. — к.м.н., доцент кафедры иммунологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Стражеско И.Д. — д.м.н., профессор, заместитель директора по трансляционной медицине ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Ганковская Л.В. — д.м.н., профессор, профессор кафедры иммунологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Authors:

Lukyanova S.O., Assistant Professor, Department of Immunology, N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Grechenko V.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Immunology, N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Artemieva O.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Immunology, N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Strajesko I.D., PhD, MD (Medicine), Professor, Deputy Director for Translational Medicine, N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Gankovskaya L.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Immunology, N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Поступила 09.03.2025

Отправлена на доработку 13.03.2025

Принята к печати 23.03.2025

Received 09.03.2025

Revision received 13.03.2025

Accepted 23.03.2025

СИНДРОМ АКТИВАЦИИ ТУЧНЫХ КЛЕТОК: ПРОБЛЕМЫ ГИПЕРДИАГНОСТИКИ

Микрюкова Н.В.¹, Калинина Н.М.^{1, 2}

¹ ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Частота выявления синдрома активации тучных клеток (САТК) увеличилась с тех пор, как это заболевание было впервые описано как фенотип, схожий с мастоцитозом. Несмотря на то, что критерии, разработанные консорциумом САТК, хорошо описаны, этот рост наблюдается на фоне появления множества альтернативных критериев для диагностики САТК. Венский консенсус установил четкие диагностические критерии для САТК, которые включают, во-первых, клинический критерий, характеризующийся тяжелыми рецидивирующими симптомами, затрагивающими две и более системы органов, и соответствующими критериям анафилаксии. Во-вторых, лабораторный критерий, где наиболее специфичным маркером и золотым стандартом является значительное увеличение уровня триптазы, определяемое в сыворотке крови течение нескольких часов (до 4 часов) после произошедшего события, рассчитываемое по формуле: 120% от базального уровня плюс 2 нг/мл. Определение других биомаркеров в настоящее время не рекомендуется из-за их меньшей специфичности и отсутствия четко установленных пороговых значений. В-третьих, критерий терапевтического ответа, который подразумевает, что лекарственные препараты, направленные на тучные клетки, должны уменьшать частоту и тяжесть эпизодов САТК. Существует классификация САТК, которая делит его на первичный (клональный), вторичный (неклональный) и идиопатический САТК. Первичный САТК определяется клональной экспансией тучных клеток и протекает с подтвержденным системным мастоцитозом или двумя второстепенными критериями мастоцитоза. Вторичный САТК возникает при активации тучных клеток известными триггерами, чаще всего опосредованными IgE или другими реакциями гиперчувствительности (например, анафилаксия, вызванная лекарственными средствами, пищей или укусами насекомых). Если не удастся выявить ни клональную экспансию, ни триггер активации тучных клеток, состояние классифицируется как идиопатический САТК. Клинические критерии Консенсуса 2 не обладают достаточной специфичностью для диагностики САТК и использование менее специфических (или неспецифических) лабораторных тестов, может привести к гипердиагностике этого состояния. Недавние исследования подтверждают, что САТК встречается

Адрес для переписки:

Микрюкова Наталья Васильевна
ФГБУ «Всероссийский центр экстренной
и радиационной медицины имени А.М. Никифорова»
МЧС России
197345, Россия, Санкт-Петербург, ул. Оптиков, 54.
Тел.: 8 (812) 702-6-345 (доб. 3331).
E-mail: natalya@mikryukov.info

Address for correspondence:

Natalya V. Mikryukova
A. Nikiforov Russian Center of Emergency
and Radiation Medicine
54 Optikov St
St. Petersburg
197345 Russian Federation
Phone: +7 (812) 702-6-345 (acc. 3331).
E-mail: natalya@mikryukov.info

Образец цитирования:

Н.В. Микрюкова, Н.М. Калинина «Синдром активации тучных клеток: проблемы гипердиагностики» // Медицинская иммунология, 2025. Т. 27, № 3. С. 651-656.
doi: 10.15789/1563-0625-MCA-3197

© Микрюкова Н.В., Калинина Н.М., 2025
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

N.V. Mikryukova, N.M. Kalinina "Mast cell activation syndrome: The overdiagnosis problems", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2025, Vol. 27, no. 3, pp. 651-656.
doi: 10.15789/1563-0625-MCA-3197

© Mikryukova N.V., Kalinina N.M., 2025
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-MCA-3197

ся довольно редко. Тем не менее пациенты с неуточненным САТК испытывают неспецифические симптомы без ясного патогенетического объяснения, не отвечают на стандартную терапию, направленную на тучные клетки, что приводит не только к ухудшению качества жизни, но и социальной стигматизации. Однако важно понимать, что неверная диагностика САТК может привести к тому, что будет пропущено основное заболевание, не связанное с активацией тучных клеток и не назначено адекватное лечение.

Ключевые слова: синдром активации тучных клеток, тучные клетки, триптаза, системный мастоцитоз

MAST CELL ACTIVATION SYNDROME: THE OVERDIAGNOSIS PROBLEMS

Mikryukova N.V.^a, Kalinina N.M.^{a, b}

^a A. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

^b First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. The incidence of mast cell activation syndrome (MCAS) has increased since first definition as a mastocytosis-like phenotype. Despite well-described criteria developed by the MCAS consortium, its growing rates have occurred in the context of multiple alternative criteria for MCAS diagnostics. The Vienna Consensus has defined clear diagnostic criteria for MCAS, which include, first of all, a clinical criterion characterized by severe recurrent symptoms involving two or more organs and meeting the criteria for anaphylactic response. Secondly, a laboratory criterion, has been established where the most specific and golden standard marker is a significant increase in tryptase levels, determined in blood serum for several hours (up to 4 h) after the event, being calculated as 120% of the basal tryptase level plus 2 ng/mL. Determination of other biomarkers is currently not recommended due to their lower specificity and lack of clearly set cut-off values. Third, the therapeutic response criterion, which implies that the drugs targeting mast cells, should reduce the frequency and severity of MCAS episodes. There is a classification of MCAS, which discriminates primary (clonal) and secondary (non-clonal) response from idiopathic MCAS. Primary MCAS is defined by clonal expansion of mast cells and proceeds in confirmed systemic mastocytosis, or two minor criteria for mastocytosis. Secondary MCAS is diagnosed when the mast cells are activated by known triggers. Most often, it is associated with IgE-mediated or other hypersensitivity reactions (e.g., drug-, food-, or insect-induced anaphylaxis). If neither clonal expansion, nor a trigger event for mast cell activation can be identified, the condition is classified as idiopathic MCAS. Consensus 2 clinical criteria are not specific enough to diagnose MCAS, and the use of less specific (or non-specific) laboratory tests may lead to overdiagnosis of this condition. Recent studies confirm that MCAS is quite rare. However, patients with unspecified MCAS exhibit non-specific symptoms without a clear pathogenic significance, do not respond to standard mast cell-targeted therapy, thus leading to a reduced quality of life, as well as to social stigmatization. However, it is important to understand that false diagnostics of MCAS may lead to missing the diagnosis of underlying disease not associated with mast cell activation, and appropriate treatment will be not administered to the patient.

Keywords: mast cell activation syndrome, mast cells, tryptase, systemic mastocytosis

Введение

Синдром активации тучных клеток (САТК) редкое и тяжелое заболевание, имеющее строгие клинические критерии, принятые Венским консенсусом в 2019 году. Однако поиск новых медиаторов, лабораторных тестов, расширение клинических критериев постановки диагноза вызывает путаницу у пациентов и врачей. Неправильные

представления о диагностике САТК влияют на пациентов, ухудшая качество их жизни [13].

Материалы и методы

Поиск исследований проводился в базах данных PubMed и Google Scholar с использованием следующих поисковых терминов: синдром акти-

вазии тучных клеток, тучные клетки, системный мастоцитоз. В анализ включались оригинальные исследования, обзоры, соответствующие заданной тематике, опубликованные на английском языке до января 2025 года включительно. Исследования, которые не были доступны в электронном виде, не рассматривались. Применялся тематический анализ и сравнение исследований, чтобы выявить главные тенденции и выводы, источники оценивались по их надежности и соответствию теме исследования.

Результаты и обсуждение

САТК возник как термин для описания фенотипа активации тучных клеток у пациентов с признаками системного мастоцитоза. Sonneck с соавт. использовали этот термин для объединения пациентов с гипотензией в ответ на ужаление перепончатокрыльями, которые полностью или частично соответствовали критериям системного мастоцитоза [8]. Akin с соавт. использовали активацию тучных клеток для описания пациентов с рецидивирующей идиопатической анафилаксией с признаками моноклональной болезни тучных клеток или без них [2].

Тучные клетки (ТК) находятся в различных органах и тканях и играют важную роль в различных иммунологических процессах и патологиях. ТК синтезируют и выделяют различные провоспалительные медиаторы, включая гистамин, лейкотриены, простагландины, гепарин, а также специфические протеазы (триптаза, химаза). Триптаза почти исключительно синтезируется и хранится в ТК [11].

В ходе тяжелой системной активации ТК (анафилаксии), когда из ТК высвобождается большое количество медиаторов, уровень сывороточной триптазы существенно повышается по сравнению с исходным уровнем. Устойчивый пик триптазы обеспечивает диагностическое окно тестирования в течение нескольких часов (до 4 ч) после того, как произошло событие [9]. Для определения концентрации в моче и сыворотке крови других биомаркеров (гистамина, гепарина, простагландина) либо нет стандартизированных тестов, либо требуются диетические и иные ограничения для получения воспроизводимых результатов. Наконец, метаболиты гистамина и простагландина также увеличиваются при различных (независимых от ТК) реактивных состояниях и не могут подходить в качестве специфических маркеров или критериев тяжелой системной активации ТК и САТК [9].

Группа экспертов Европейского Союза и США подчеркивает значимость использования

согласованных критериев САТК для подтверждения участия ТК и их активации в симптомах, а также для предотвращения гипердиагностики или неверной диагностики [5, 12].

Определение САТК после Венского консенсуса основано на трех диагностических критериях, которые обязательно должны быть выполнены для установления диагноза «САТК» [10].

1. Клинический критерий

Тяжелые, эпизодические и рецидивирующие симптомы, обусловленные медиаторами ТК и затрагивающие как минимум две системы органов, и соответствующие клиническим критериям анафилаксии [13].

2. Лабораторный критерий

Уровни триптазы в сыворотке крови служат наиболее специфичным маркером и золотым стандартом для определения вовлечения в процесс ТК. Уровень триптазы повышается во время системной дегрануляции, достигает пика в сыворотке примерно через 1 час после клинического начала события, а затем снижается с периодом полураспада около 2 часов и может оставаться повышенным 4 часа.

Из ТК здоровых людей постоянно высвобождается небольшое количество триптазы, уровень базальной триптазы (БТ) колеблется от 0 до 11,4 нг/мл. В настоящее время принято считать, что уровни 120% от базового плюс 2 нг/мл являются значительным повышением, указывающим на активацию ТК (могут быть использованы формулы: $1,2 \times \text{БТ} + 2$ нг/мл или $\text{БТ} + 20\%$ от $\text{БТ} + 2$ нг/мл). Содержание базальной триптазы больше 20 нг/мл считается второстепенным критерием мастоцитоза [9].

Другие биомаркеры, такие как простагландин D₂, лейкотриен E₄ и N-метилгистамин, менее доступны, менее специфичны и не имеют уточненных пороговых значений [5, 3].

3. Критерий терапевтического ответа

Последним критерием САТК является терапевтический ответ на препараты, которые нацелены на ТК, такие как блокаторы H₁ гистаминовых рецепторов, антилейкотриеновые препараты, стабилизаторы мембран ТК. Контроль симптомов при минимальной эффективной дозе уменьшает частоту и тяжесть эпизодов САТК [5].

После выполнения диагностических критериев заболевание следует классифицировать в соответствии с его конкретным вариантом. На основании Венского консенсуса САТК можно разделить на первичный (клональный), вторичный (неклональный) и идиопатический САТК.

Проводится детальное аллергологическое обследование, определяется уровень базальной триптазы в сыворотке крови и проводится определение мутации *KIT* D816V.

Первичный или клональный САТК (D89.41) диагностируется при обнаружении мутации *KIT* D816V и/или aberrантной экспрессии CD25, и подтверждается исследованием костного мозга. Протекает с подтвержденным мастоцитозом или только с 2 второстепенными критериями мастоцитоза.

Вторичный САКТ (D89.43) чаще опосредован IgE или другими реакциями гиперчувствительности (например, анафилаксия, вызванная лекарственными средствами, пищей или ядом перепончатокрылых). Однако возможно выявление аутоиммунной патологии, инфекционных заболеваний (заболевания кожи или *Helicobacter pylori* + гастрит) и интоксикаций.

Наконец, при выполнении критериев САТК, но отсутствии четко идентифицируемых триггеров и признаков клональной популяции ТК, диагностируется идиопатический САТК (D89.42) [13].

Однако ряд авторов [1] настаивали на расширении диагностических критериев и предложили использовать для диагностики САТК критерии так называемого Консенсуса 2:

Наличие 2 типичных симптомов активации ТК и ≥ 1 из следующих:

1. Выявление повышения медиаторов ТК (гистамин, простагландин D2, простагландин F2, лейкотриен E4, гепарин, триптаза, хромогранин А сыворотки или N-метилгистамин мочи).

2. Биопсия кожи с определением более 20 ТК в поле зрения.

Плюс положительный клинический ответ на терапию, направленную на ТК.

Было предложено диагностировать САТК в клинической практике на основе любого из двух рецензируемых опубликованных предложений по диагностическим критериям САТК: Консенсуса 1 или Консенсуса 2 [1].

Это не только расширило критерии диагностики, но и привело к предположению о наличии САТК при таких диагнозах, как «гипермобильный синдром Элерса–Данлоса», «фибромиалгия», «синдром жжения», «мигрень», «синдром раздраженного кишечника», «синдром постуральной ортостатической тахикардии» и сопутствующие тревожные расстройства. Эти состояния могут имитировать расстройства активации ТК, эмоционально обременительны для пациентов и врачей, поскольку они сложно диагностируются и приводят к ощущению потери контро-

ля, социальной стигматизации и значительному ухудшению качества жизни. Клинические критерии Консенсуса 2, которые не обладают достаточной специфичностью для диагностики САТК, включают астенический и болевой синдромы, расстройства настроения, тревожность, эндокринные и неврологические нарушения. Использование непроверенных и менее специфических (или неспецифических) лабораторных тестов, приводит к гипердиагностике САТК, что не только задерживает получение адекватного медицинского лечения и ухудшает качество жизни пациентов, но и способствует использованию нетрадиционных и потенциально опасных методов терапии, таких как химиотерапевтические препараты [13].

Solomon B.D. и соавт. [7] провели исследование, в котором проанализировали альтернативные критерии САТК. Для оценки специфичности критериев были использованы несколько крупных языковых моделей. Для сравнений критериев консенсуса и альтернативных критериев САТК было определено несколько наборов контрольных критериев, включая критерии болезни Кавасаки АНА15, критерии системной красной волчанки EULAR-ACR16 и SLICC17, а также критерии мигрени с аурой ICHD-318. Результаты исследования показали, что предложенные альтернативные критерии САТК оказались выбросами из-за отсутствия диагностической специфичности, что может привести к рискам гипердиагностики САТК в ущерб более уместным диагнозам. Вероятность того, что альтернативные критерии объединяют состояния с различным патогенезом, также может объяснить отсутствие положительной реакции пациентов на стандартную терапию, направленную на лечение САТК [7].

В исследовании Zaghmout T. и соавт. (2024) [14] была определена общая распространенность САТК, которая составила 4,4% во всей когорте ($n = 703$), что согласуется с результатами другого исследования, в котором диагноз «САТК» был подтвержден у 2% пациентов с предполагаемым САТК ($n = 100$). [4]. В этих исследованиях показано, что именно анафилаксия, служит основополагающим критерием для САТК. Поэтому на первом этапе диагностики важно определить, соответствует ли пациент критериям анафилаксии [6].

Заключение

Диагностика САТК представляет собой сложный и трудоемкий процесс, требующий наличия специализированных исследований, которые не

всегда доступны. Для точной диагностики САТК крайне важно провести скрининг пациентов по трем диагностическим критериям Консенсуса 1. Необходимо выполнить комплексное клиническое обследование, тщательный сбор анамнеза, аллергические тесты, исследование триптазы и молекулярные анализы на наличие мутации КИТ D816V, что возможно в Центрах гематологии, занимающихся диагностикой и лечением системного мастоцитоза [14].

Важно отметить, что диагноз «неуточненный или вероятный САТК» (D89.49) не является окончательным и должен мотивировать врача к проведению дифференциальной диагностики. Чрезмерная диагностика САТК может привести к тому, что основное заболевание, не связанное с активацией ТК, останется незамеченным, что, в свою очередь, может задержать установление правильного диагноза и начало необходимого лечения.

Список литературы / References

1. Afrin L.B., Ackerley M.B., Bluestein L.S., Brewer J.H., Brook J.B., Buchanan A.D., Cuni J.R., Davey W.P., Dempsey T.T., Dorff S.R., Dubravec M.S., Guggenheim A.G., Hindman K.J., Hoffman B., Kaufman D.L., Kratzer S.J., Lee T.M., Marantz M.S., Maxwell A.J., McCann K.K., McKee D.L., Menk Otto L., Pace L.A., Perkins D.D., Radovsky L., Raleigh M.S., Rapaport S.A., Reinhold E.J., Renneker M.L., Robinson W.A., Roland A.M., Rosenbloom E.S., Rowe P.C., Ruhoy I.S., Saperstein D.S., Schlosser D.A., Schofield J.R., Settle J.E., Weinstock L.B., Wengenroth M., Westaway M., Xi S.C., Molderings G.J. Diagnosis of mast cell activation syndrome: A global “consensus-2.” *Diagnosis*, 2020, Vol. 8, no. 2, pp. 137-152.
2. Akin C., Scott L.M., Kocabas C.N., Kushnir-Sukhov N., Brittain E., Noel P., Metcalfe D.D. Demonstration of an aberrant mast-cell population with clonal markers in a subset of patients with “idiopathic” anaphylaxis. *Blood*, 2007, Vol. 110, no. 7, pp. 2331-2333.
3. Butterfield J.H. Increased excretion of mast cell mediator metabolites during mast cell activation syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2023 Vol. 11, no. 8, pp. 2542-2546.
4. Buttgerit T., Gu S., Carneiro-Leão L., Gutsche A., Maurer M., Siebenhaar F. Idiopathic mast cell activation syndrome is more often suspected than diagnosed-A prospective real-life study. *Allergy*, 2022, Vol. 77, no. 9, pp. 2794-2802.
5. Gülen T., Akin C., Bonadonna P., Siebenhaar F., Broesby-Olsen S., Brockow K., Niedoszytko M., Nedoszytko B., Oude Elberink H.N.G., Butterfield J.H., Sperr W.R., Alvarez-Twose I., Horny H.P., Sotlar K., Schwaab J., Jawhar M., Zanotti R., Nilsson G., Lyons J.J., Carter M.C., George T.I., Hermine O., Gotlib J., Orfao A., Triggiani M., Reiter A., Hartmann K., Castells M., Arock M., Schwartz L.B., Metcalfe D.D., Valent P. Selecting the right criteria and proper classification to diagnose mast cell activation syndromes: a critical review. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2021, Vol. 9, no. 11, pp. 3918-3928.
6. Gülen T., Akin C. Anaphylaxis and mast cell disorders. *Immunol. Allergy Clin. North Am.*, 2022, Vol. 42, no. 1, pp. 45-63.
7. Solomon B.D., Khatri P. Clustering of clinical symptoms using large language models reveals low diagnostic specificity of proposed alternatives to consensus mast cell activation syndrome criteria. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2025, Vol. 155, no. 1, pp. 213-218.
8. Sonneck K., Florian S., Müllauer L., Wimazal F., Födinger M., Sperr W.R., Valent P. Diagnostic and subdiagnostic accumulation of mast cells in the bone marrow of patients with anaphylaxis: Monoclonal mast cell activation syndrome. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2007, Vol. 142, no. 2, pp. 158-164.
9. Valent P., Akin C., Arock M. Reversible elevation of tryptase over the individual’s baseline: why is it the best biomarker for severe systemic mast cell activation and MCAS? *Curr. Allergy Asthma Rep.*, 2024, Vol. 24, no. 3, pp. 133-141.
10. Valent P., Akin C., Bonadonna P., Hartmann K., Brockow K., Niedoszytko M., Nedoszytko B., Siebenhaar F., Sperr W.R., Oude Elberink J.N.G., Butterfield J.H., Alvarez-Twose I., Sotlar K., Reiter A., Kluin-Nelemans H.C., Hermine O., Gotlib J., Broesby-Olsen S., Orfao A., Horny H.P., Triggiani M., Arock M., Schwartz L.B., Metcalfe D.D. Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mast cell activation syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2019, Vol. 7, no. 4, pp. 1125-1133.
11. Valent P., Akin C., Sperr W.R., Horny H.P., Arock M., Metcalfe D.D., Galli S.J. New Insights into the pathogenesis of mastocytosis: emerging concepts in diagnosis and therapy. *Annu. Rev. Pathol.*, 2023, Vol. 24, no. 18, pp. 361-386.

12. Valent P., Hartmann K., Bonadonna P., Gülen T., Brockow K., Alvarez-Twose I., Hermine O., Niedoszytko M., Carter M.C., Hoermann G., Butterfield J.H., Lyons J.J., Sperr W.R., Greiner G., Sotlar K., Kluijn-Nelemans H.C., Schwaab J., Lange M., George T.I., Siebenhaar F., Broesby-Olsen S., Jawhar M., Nedoszytko B., Castells M., Orfao A., Gotlib J., Reiter A., Horny H.P., Triggiani M., Arock M., Metcalfe D.D., Akin C. Global classification of mast cell activation disorders: An ICD-10-CM-Adjusted Proposal of the ECNM-AIM Consortium. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2022, Vol. 10, no. 8, pp. 1941-1950.

13. Weiler C.R., Austen K.F., Akin C., Barkoff M.S., Bernstein J.A., Bonadonna P., Butterfield J.H., Carter M., Fox C.C., Maitland A., Pongdee T., Mustafa S.S., Ravi A., Tobin M.C., Vliagoftis H., Schwartz L.B. AAAAI Mast Cell Disorders Committee Work Group Report: Mast cell activation syndrome (MCAS) diagnosis and management. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2019, Vol. 144, no. 4, pp. 883-896.

14. Zaghmout T., Maclachlan L., Bedi N., Gülen T. Low Prevalence of idiopathic mast cell activation syndrome among 703 patients with suspected mast cell disorders. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2024, Vol. 12, no. 3, pp. 753-761.

Авторы:

Микрюкова Н.В. — заведующая отделением профилактики и экспертизы профессиональной пригодности поликлиники ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

Калинина Н.М. — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела лабораторной диагностики научно-исследовательского центра ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России; профессор кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Mikryukova N.V., Head, Department of Prevention and Expertise of Professional Suitability of the Polyclinic, A. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Kalinina N.M., PhD, MD (Medicine), Professor, Chief Researcher, Department of Laboratory Diagnostics, A. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine; Professor, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 18.02.2025

Отправлена на доработку 26.02.2025

Принята к печати 23.03.2025

Received 18.02.2025

Revision received 26.02.2025

Accepted 23.03.2025

КСЕНОГЕННЫЕ ТЕСТИКУЛЯРНЫЕ АНТИГЕНЫ В ИНДУКЦИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ОТВЕТА

Доржиева А.Б.¹, Селедцова Г.В.¹, Селедцов В.И.²

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

² ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

Резюме. Проблема эффективного лечения опухолевых заболеваний связана в основном с трудностями распознавания опухолевых клеток, которые мало чем отличаются от клеток здоровых тканей. Поиск методов воздействия, основанных на стимуляции распознавания антигенов (АГ) опухолевых клеток клетками иммунной системы организма, является одной из главных задач онкоиммунологии. Во взрослом здоровом организме дифференцировочные тестикулярные антигены (ТАГ), экспрессирующиеся только в клетках яичка, являются специфическими маркерами опухолей разного генеза и играют важную роль в поддержании высокой ростовой и инвазивной активности опухолевых клеток. Для индукции специфических противоопухолевых реакций и генерации опухолеспецифичных ТАГ *in vivo* в настоящее время разрабатываются ДНК, мРНК и пептидные вакцины. Использование ксеногенного варианта ТАГ в качестве вакцины будет способствовать усилению иммуногенности материала и формированию эффекторного звена иммунитета, направленного на ТАГ, представленных на собственных опухолевых клетках. Цель работы – оценка эффективности индукции противоопухолевых реакций у мышей при предварительной иммунизации мышей ТАГ барана. В работе для усиления иммуногенности и индукции противоопухолевых реакций использован ксеногенный вариант ТАГ. Анализ выживаемости мышей проводился методом Каплана–Мейера. Формирование иммунных реакций оценивали по продукции ими IFN γ и IL-10. Фенотипирование CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ и CD4⁺CD44⁺CD62L⁺ клеток проводилось методом многоцветной проточной цитометрии, так же как и определение количества лимфоцитов, содержащих внутриклеточный Perforin. Выживаемость мышей при профилактической вакцинации ТАГ достоверно выше параметров, полученных при вакцинации сингенным ТАГ, при этом у части животных опухоль не выросла вообще. Зафиксировано достоверное увеличение количества клеток, несущих перфорины (как CD3⁺, так и CD8⁺) при ксеногенной вакцинации и повышенный уровень IFN γ в сыворотке крови мышей-опухоленосителей LLC, при этом количество CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺T-регуляторных клеток, наоборот, снизилось. Использование ксеногенного ТАГ для иммунизации показало, что индуцируемые иммунные реакции направлены не только на вводимый АГ, но и перекрестным образом на имеющиеся в организме опухолевые клетки, если они несут на своей поверхности какие-либо ТАГ. Предварительная иммунизация ксеногенными ТАГ приводит к увеличению продолжительности жизни мышей-опухоленосителей карциномы LLC, что со-

Адрес для переписки:

Селедцова Галина Викторовна
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
фундаментальной и клинической иммунологии»
630099, Россия, Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14.
Тел.: 8 (913) 980-52-25.
E-mail: galina-seledtsova@yandex.ru

Address for correspondence:

Galina V. Seledtsova
Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology
14 Yadrintsevskaya St
Novosibirsk
630099 Russian Federation
Phone: +7 (913) 980-52-25.
E-mail: galina-seledtsova@yandex.ru

Образец цитирования:

А.Б. Доржиева, Г.В. Селедцова, В.И. Селедцов
«Ксеногенные тестикулярные антигены в индукции
противоопухолевого ответа» // Медицинская
иммунология, 2025. Т. 27, № 3. С. 657-662.
doi: 10.15789/1563-0625-ХТА-3148

© Доржиева А.Б. и соавт., 2025
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

A.B. Dorzhieva, G.V. Seledtsova, V.I. Seledtsov “Xenogenic
testicular antigens for induction of antitumor response”,
Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya,
2025, Vol. 27, no. 3, pp. 657-662.
doi: 10.15789/1563-0625-ХТА-3148

© Dorzhieva A.B. et al., 2025
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-ХТА-3148

проводится индукцией протективного противоопухолевого ответа, направленного перекрестным образом на собственные опухоль-ассоциированные АГ.

Ключевые слова: тестикулярный антиген, противоопухолевый иммунитет, ксеногенная иммунизация, ксеногенный антиген, онкология, карцинома LLC

XENOGENIC TESTICULAR ANTIGENS FOR INDUCTION OF ANTITUMOR RESPONSE

Dorzhieva A.B.^a, Seledtsova G.V.^a, Seledtsov V.I.^b

^a Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

^b B. Petrovsky Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

Abstract. The issues of effective treatment of malignancies are, mainly, related to the problems of tumor cell recognizing, which have only minor differences from healthy cells. A search for treatment approaches based on stimulation of tumor cell recognition by the host immune cells is one of the main tasks of oncoimmunology. The differentiation-related testicular antigens (TAG) in healthy adults are expressed only in testicular cells, being, however, specific markers of tumors of various origins. They play an important role in maintenance of high growth rates and invasive activity of tumor cells. DNA, mRNA and peptide vaccines are currently being developed to induce specific antitumor reactions and generate tumor-specific TAGs *in vivo*. Xenogeneic variant of TAG, if applied as a vaccine, may enhance immunogenicity of the cell material and is aimed at forming an effector link of immunity, being oriented on TAGs present on the host tumor cells. In our study, a xenogeneic variant of TAG was used to induce antitumor reactions and to enhance immunogenicity. Purpose of the present work was to evaluate the effectiveness of induction of antitumor response in mice having been preliminary immunized with sheep TAGs. In this study, a xenogeneic variant of TAG was used to enhance immunogenicity and induce antitumor response. The survival rate of mice was evaluated using the Kaplan–Meier method. Production of IFN γ and IL-10 was assayed by ELISA technique. Phenotyping of CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ and CD4⁺CD44⁺CD62L⁺ cells was performed by multicolor flow cytometry, as well as counting the number of lymphocytes containing intracellular Perforin. Survival rate of mice with preceding TAG vaccination proved to be significantly higher than the parameters obtained with syngeneic TAG vaccination, whereas in some animals a tumor did not grow at all. There was a significant increase in the number of cells carrying Perforin (both CD3⁺ and CD8⁺) during xenogenic vaccination and an increased level of IFN γ in serum of LLC tumor-bearing mice, while the number of CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺T regulatory cells, on the contrary, decreased. Using of xenogenic TAG for immunization has shown that induced immune reactions are directed not only at injected antigens, but also, in a cross-sectional manner, at tumor cells present in a body if they carry any TAGs on their surface. Preliminary immunization with xenogenic TAGs leads to increased life expectancy of mice carrying LLC carcinoma, being accompanied by induction of protective antitumor response directed, in a cross-sectional manner, against the own tumor-associated antigens.

Keywords: testicular antigen, antitumor immunity, xenogenic immunization, xenogenic antigen, oncology, carcinoma LLC

Введение

Все опухоль-ассоциированные антигены разделяются на две группы. Первая группа включает в себя вирусные и мутантные антигены, вторая группа включает в себя дифференцировочные антигены, к которым относится и группа тестикулярных антигенов (ТАГ). ТАГ это продукты *MAGEA1*, *MAGE-A3*, *MAGE-A4*, *NY-ESO-1*, *PRAME*, *CT83*, *SSX2* генов, которые связаны с

мембраной клетки или находятся в растворимой форме в пределах тканей яичка, оболочки которого непроницаемы для миграции клеток. ТАГ практически не экспрессируются нормальными клетками, исключение составляют клетки яичка и плаценты. Таким образом, в норме организм человека толерантен к ТАГ, но при нарушении целостности оболочек яичка, эти АГ, попадая в кровоток, индуцируют в организме появление аутоиммунных реакций, направленных на элими-

нацию их из организма. Показано, что ТАГ высоко экспрессируются в клетках опухоли печени, молочной железы, поджелудочной железы, кишечника, легких и др. [10, 11]. В данной работе, для индукции выраженных иммунологических противоопухолевых реакций, использовали ксеногенный по отношению к мышам вариант ТАГ, что возможно, так как характерной особенностью генов ТАГ является высокая внутри- и межвидовая гомология в геномах человека, приматов и грызунов [4, 7]. Экспериментальные данные убедительно свидетельствуют о том, что иммунизация организма ксеногенными аналогами эндогенных молекул может приводить к индукции иммунологических реакций к собственным АГ, исходно к которым организм толерантен.

Материалы и методы

Продолжительность жизни мышей при профилактическом варианте иммунизации (вначале проводится иммунизация, а затем прививается опухоль) регистрировалась как 50%-ная выживаемость (количество суток, в момент которых количество выживших мышей соответствовало 50% группы), так и максимальная продолжительность жизни мышей (количество суток, в момент которых наступала 100%-ная смертность животных экспериментальных групп мышей). Анализ выживаемости мышей проводился методом Каплана–Мейера. Формирование иммунных реакций оценивали по продукции ими IFN γ и IL-10. Фенотипирование CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ и CD4⁺CD44⁺CD62L⁺ клеток проводилось методом многоцветной проточной цитометрии, так же как и определение количества лимфоцитов, содержащих внутриклеточный Perforin [1].

Результаты и обсуждение

В поддержании опухолевого роста задействованы центральные и периферические механизмы толерантности. Гены *rMAGE-A4*, *NY-ESO-1*, *PRAME*, *CT83*, *SSX2* и др., относящиеся к тестикулярным антигенам (ТАГ), высоко экспрессируются в клетках опухолей различного происхождения (печень, кишечник, молочная железа, легкие, поджелудочная железа) и не экспрессируются нормальными клетками, исключением являются клетки яичка и плаценты [10]. Характерной особенностью генов ТАГ является высокая внутри- и межвидовая гомология членов семейства ТАГ. Например, в геномах человека, приматов и грызунов было идентифицировано более 30 белок-кодирующих генов *MAGE/Mage*, а идентичность ортологических последовательностей составляла от 40% до 80% [4]. В нашем исследовании была

исследована эффективность предварительной иммунизации мышей ксеногенными ТАГ по фиксации продолжительности жизни мышей-опухоленосителей карциномы LLC и оценке некоторых параметров Т-клеточного иммунитета. Медиана продолжительности жизни мышей-опухоленосителей LLC составила 20 дней, при ксеногенной ТАГ-вакцинации средняя продолжительность жизни животных увеличилась на 60% до 32,5 дней (рис. 1). Вакцинация сингенным вариантом ТАГ и спленоцитами барана не изменила продолжительность жизни мышей – носителей карциномы LLC. Таким образом, было показано, что наибольшей эффективностью обладает вакцина, содержащая в своем составе как ТАГ, так и АГ, относящиеся к категории ксеногенных.

Только при комплексном использовании этих АГ получается синергичный эффект, по-

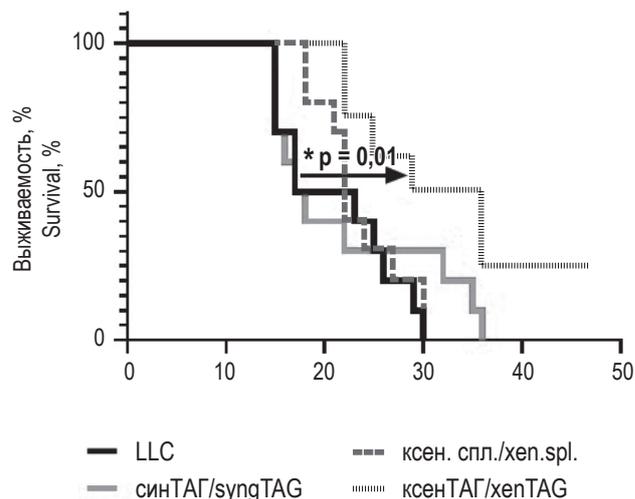


Рисунок 1. Выживаемость мышей-опухоленосителей меланомы карциномы LLC в режиме профилактической иммунизации

Примечание. Мышей вакцинировали ксеногенным (ксенТАГ), сингенным (синТАГ) тестикулярным АГ и АГ, полученным из клеток селезенки барана (ксен. спл.) 3 раза с интервалом в 7 дней в/м (5 млн клеток/мышь), через 14 дней после последней вакцинации мышам вводили клетки LLC и фиксировали продолжительность жизни. В контрольной группе мышей-опухоленосителей LLC иммунизации не проводилось. В каждой группе было по 10 мышей, * – $p < 0,05$.

Figure 1. Survival of mice with carcinoma LLC tumor carriers in the preventive immunization mode

Note. Mice were vaccinated with xenogeneic (xenTAG), syngenic (syngTAG) testicular AG and AG obtained from sheep spleen cells (xen. spl.) 3 times with an interval of 7 days (5 million cells/mouse), 14 days after the last vaccination, mice were injected with cells of tumor lines LLC, then life expectancy was fixed. No immunization was carried out in the control group of mice LLC. There were 10 mice in each group; *, $p < 0.05$.

ТАБЛИЦА 1. ХАРАКТЕРИСТИКА ПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА Т-КЛЕТОК МЫШЕЙ, НОСИТЕЛЕЙ ОПУХОЛИ LLC, ПРИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ИММУНИЗАЦИИ КСЕНОГЕННЫМ ТАГ

TABLE 1. CHARACTERIZATION OF THE POPULATION COMPOSITION OF T CELLS OF MICE CARRYING LLC TUMORS DURING PREVENTIVE IMMUNIZATION WITH XENOGENIC TAG

Содержание (%) Content (%)	Контроль Control	Ксеногенный ТАГ Xenogenic TAG
CD3 ⁺ perforin ⁺	3,1	4,2**
CD8 ⁺ perforin ⁺	4,8	9,2**
CD4 ⁺ CD25 ⁺ FoxP3 ⁺	1,5	1,1**
CD4 ⁺ CD44 ⁺ CD62L ⁺	4,2	4,8

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,005$.

Note. *, $p < 0.05$; **, $p < 0.005$.

отдельности ни сингенные ТАГ, ни ксеногенные спленоциты не были способны увеличивать продолжительность жизни мышей – опухоленосителей карциномы LLC. Разницу в продолжительности жизни мышей мы связываем с разным количеством АГ на опухолевых клетках линий В16 и LLC и их гомологией с тестикулярными АГ. Терапевтическая эффективность использования

ксеногенных продуктов в комплексном лечении опухолевых заболеваний собак, кошек, кур подтверждается литературными данными [8, 11, 12, 13]. Есть и примеры использования ксеногенных молекул в лечении людей с онкопатологией. В ряде последних работ [6, 7] авторы показали, что интравезикальная имплантация ксеногенных клеток мочевого пузыря индуцирует противоопухолевые эффекты против собственных опухолевых клеток по принципу bystander anti-tumor effects, а их комбинация с химиотерапией наиболее эффективна в лечении прогрессирующей опухоли мочевого пузыря. Далее были определены некоторые характерные показатели иммунитета, определяющие эффективность формирования Т-клеточных противоопухолевых реакций. Обнаружено достоверное увеличение количества клеток, несущих перфорины (как CD3⁺, так и CD8⁺) при ксеногенной вакцинации, при этом количество CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺Т-регуляторных клеток, наоборот, снизилось. Достоверного изменения количества CD4⁺CD44⁺CD62L⁺ клеток памяти зафиксировано не было (табл. 1).

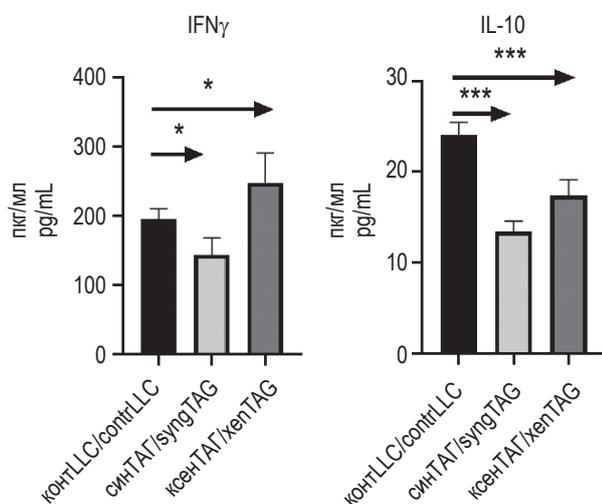


Рисунок 2. Концентрация IFN γ и IL-10 в сыворотке крови мышей, подвергшихся профилактическому варианту иммунизации ксеногенным (ксенТАГ), сингенным (синТАГ) с последующим введением клеток меланомы карциномы LLC

Примечание. Забор сыворотки на 1-е сутки после введения опухолевых клеток. $n = 6$; * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,0001$.

Figure 2. Concentration of IFN γ and IL-10 in blood serum of mice subjected with xenogenic (xenTAG), syngenic (syngTAG) TAG immunization mice followed by the introduction of carcinoma cells LLC

Note. Serum sampling on the 14th day after the introduction of tumor cells. $n = 6$; *, $p < 0.05$; ***, $p < 0.0001$.

Эффективность индукции Т-зависимых реакций подтверждается данными литературы. Иммунизация мышей человеческими меланома-ассоциированными гликопротеинами – gr 75 и gr 100 [9] способна предотвращать развитие в их организме меланомы, клетки которой экспрессируют соответствующие мышинные аналоги. Ингибция роста меланомы ассоциировалась с развитием очагов аутоиммунной депигментации. Вакцинация мышей растворимыми белками свиной плаценты приводила к формированию эффективного поликлонального иммунного ответа против меланомы. При этом обе основные субпопуляции Т-лимфоцитов (CD4⁺ и CD8⁺) были вовлечены в индуцируемые ксеноантигенами иммунные процессы [14]. В другом исследовании показано, что вакцинация мышей человеческим

пептидом HER-2/neu (435-443) стимулирует генерацию ЦТЛ, которые эффективно распознавали сингенные HER-2/neu-позитивные опухолевые клетки [5]. Сервивин (survivin) – протеин, один из ингибиторов апоптоза, который, подобно HER-2/neu, может в высокой степени экспрессироваться клетками различных опухолей и, соответственно, может быть использован в качестве вакцинальной мишени. Установлено, что дендритическая вакцинация мышей человеческим сервивином индуцирует иммунный ответ, опосредуемый Т-хелперами 1-го типа. Противоопухолевый эффект вакцинации мышей человеческим сервивином продемонстрирован в экспериментальных моделях глиомы [2, 3], лимфомы [15], а также рака поджелудочной железы [15]. Для оценки вклада растворимых продуктов в условиях ксеногенной иммунизации у опухоленосителей LLC в сыворотке крови мышей, полученной на 14-е сутки эксперимента, определяли концентрацию IFN γ и IL-10.

Зафиксирован достоверно повышенный уровень IFN γ у мышей-опухоленосителей LLC (рис. 2) при ксеногенном варианте вакцинации. Значения IFN γ у мышей-опухоленосителей в сингенном варианте иммунизации не были повышены. Отмечено также достоверное снижение продукции IL-10 в ксеногенном варианте предварительной иммунизации по сравнению с контролем (рис. 2). Сингенный вариант иммунизации мышей с LLC сопровождался достоверным снижением концентрации IFN γ и IL-10 ниже значений, зафиксированных у мышей-опухоленосителей без вакцинации.

Заключение

Таким образом, ксеногенный вариант ТАГ является высокоиммуногенным материалом, способным индуцировать формирование эффекторного звена иммунитета, направленного на ТАГ, представленных на собственных опухолях.

Список литературы / References

1. Селедцова Г.В., Доржиева А.Б., Иванова И.П., Селедцов В.И. Использование ксеногенных тестикулярных антигенов в индукции противоопухолевых реакций. *Сибирский онкологический журнал*, 2023, Т. 22, № 6. С. 111-120. [Seledtsova G.V., Dorzhieva A.B., Ivanova I.P., Seledtsov V.I. The use of xenogenic testicular antigens for induction of antitumor reactions. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal = Siberian Journal of Oncology*, 2023, Vol. 22, no. 6, pp. 111-120. (In Russ.)]
2. Cho H.I., Kim E.K., Park S.Y., Lee S.K., Hong Y.K., Kim T.G. Enhanced induction of anti-tumor immunity in human and mouse by dendritic cells pulsed with recombinant TAT fused human survivin protein. *Cancer Lett.*, 2007, Vol. 258, no. 2, pp. 189-198.
3. Ciesielski M.J., Apfel L., Barone T.A., Castro C.A., Weiss T.C., Fenstermaker R.A. Antitumor effects of a xenogeneic survivin bone marrow derived dendritic cell vaccine against murine GL261 gliomas. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2006, Vol. 55, no. 12, pp. 1491-1503.
4. De Plaen E., De Backer O., Arnaud D., Bonjean B., Chomez P., Martelange V., Avner P., Baldacci P., Babinet C., Hwang S.Y., Knowles B., Boon T. A new family of mouse genes homologous to the human MAGE genes. *Genomics*, 1999, Vol. 55, no. 2, pp. 176-184.
5. Gritzapis A.D., Mahaira L.G., Perez S.A., Cacoullou N.T., Papamichail M., Baxevanis C.N. Vaccination with human HER-2/neu (435-443) CTL peptide induces effective antitumor immunity against HER-2/neu-expressing tumor cells in vivo. *Cancer Res.*, 2006, Vol. 66, no. 10, pp. 5452-5460.
6. Huang C.P., Chen C.C., Tsai Y.T., Wu C.C., Shyr C.R. Intravesical administration of xenogeneic porcine urothelial cells attenuates cyclophosphamide-induced cystitis in mice. *Cell Transplant.*, 2019, Vol. 28, no. 3, pp. 296-305.
7. Huang C.P., Yang C.Y., Shyr C.R. Utilizing xenogeneic cells as a therapeutic agent for treating diseases. *Cell Transplant.*, 2021, Vol. 30, 9636897211011995. doi: 10.1177/09636897211011995.
8. Kamstock D., Elmslie R., Thamm D., Dow S. Evaluation of a xenogeneic VEGF vaccine in dogs with soft tissue sarcoma. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2007, Vol. 56, no. 8, pp. 1299-1309.
9. Monzavi-Karbassi B., Pashov A., Jousheghany F., Artaud C., Kieber-Emmons T. Evaluating strategies to enhance the anti-tumor immune response to a carbohydrate mimetic peptide vaccine. *Int. J. Mol. Med.*, 2006, Vol. 17, no. 6, pp. 1045-1052.
10. O'Donnell L., Smith L.B., Rebourcet D. Sperm-specific proteins: new implications for diagnostic development and cancer immunotherapy. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 2022, Vol. 77, 102104. doi: 10.1016/j.ceb.2022.102104.
11. Seledtsov V.I., Shishkov A.A., Seledtsova G.V. Xenovaccinotherapy for cancer, current cancer treatment. In: Özdemir Ö (ed.). *Current Cancer Treatment – Novel Beyond Conventional Approaches*. InTech, 2011, pp. 416-428.

12. Su J.M., Wei Y.Q., Tian L., Zhao X., Yang L., He Q.M., Wang Y., Lu Y., Wu Y., Liu F., Liu J.Y., Yang J.L., Lou Y.Y., Hu B., Niu T., Wen Y.J., Xiao F., Deng H.X., Li J., Kan B. Active immunogene therapy of cancer with vaccine on the basis of chicken homologous matrix metalloproteinase-2. *Cancer Res.*, 2003, Vol. 63, no. 3, pp. 600-607.

13. Wei Y.Q., Wang Q.R., Zhao X., Yang L., Tian L., Lu Y., Kang B., Lu C.J., Huang M.J., Lou Y.Y., Xiao F., He Q.M., Shu J.M., Xie X.J., Mao Y.Q., Lei S., Luo F., Zhou L.Q., Liu C.E., Zhou H., Jiang Y., Peng F., Yuan L.P., Li Q., Wu Y., Liu J.Y. Immunotherapy of tumors with xenogeneic endothelial cells as a vaccine. *Nat. Med.*, 2000, Vol. 6, no. 10, pp. 1160-1166.

14. Zhong Z., Kusznierek K.P., Popov I.A., Riordan N.H., Izadi H., Yijian L., Sher S., Szczurko O.M., Agadjanyan M.G., Tullis R.H., Harandi A., Reznik B.N., Mamikonyan G.V., Ichim T.E. Induction of antitumor immunity through xenoplacental immunization. *J. Transl. Med.*, 2006, 5, Vol. 4, 22. doi: 10.1186/1479-5876-4-22.

15. Zhu K., Qin H., Cha S.C., Neelapu S.S., Overwijk W., Lizee G.A., Abbruzzese J.L., Hwu P., Radvanyi L., Kwak L.W., Chang D.Z. Survivin DNA vaccine generated specific antitumor effects in pancreatic carcinoma and lymphoma mouse models. *Vaccine*, 2007, Vol. 25, no. 46, pp. 7955-7761.

Авторы:

Доржиева А.Б. — младший научный сотрудник лаборатории клинической иммунопатологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Селедцова Г.В. — д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории клинической иммунопатологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Селедцов В.И. — д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории клинической иммунопатологии, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

Authors:

Dorzhieva A.B., Junior Researcher, Laboratory of Clinical Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Seledtsova G.V., PhD, MD (Medicine), Chief Researcher, Laboratory of Clinical Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Seledtsov V.I., PhD, MD (Medicine), Chief Researcher, Laboratory of Clinical Immunopathology, B. Petrovsky Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

Поступила 21.11.2024

Отправлена на доработку 25.11.2024

Принята к печати 23.03.2025

Received 21.11.2024

Revision received 25.11.2024

Accepted 23.03.2025

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ В ГЕНАХ РЕЦЕПТОРОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ПЕРВИЧНОЙ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

**Рассказова Н.Д.¹, Меремьянина Е.А.^{1,2}, Калюжная Н.О.¹,
Абрамова Н.Д.¹, Буданова Е.В.³, Дьяков И.Н.¹**

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Резюме. Первичная надпочечниковая недостаточность — это заболевание, возникающее вследствие двусторонней деструкции коры надпочечников. Наиболее часто этиологическими факторами являются аутоиммунные нарушения и инфекционные заболевания, что говорит о ключевой роли иммунной системы в развитии данной патологии. Рецепторы врожденного иммунитета являются первыми звеньями в сигнальной сети, приводящей к воспалению. Их активация приводит к запуску транскрипции генов провоспалительных цитокинов, а также интерферонов I типа, которые способствуют дальнейшему разворачиванию воспалительного процесса, активируя как клетки адаптивной иммунной системы, так и врожденного иммунитета. Роль паттерн-распознающих рецепторов и интерферонов I типа ранее была показана при многих аутоиммунных патологиях, но их значение при первичной надпочечниковой недостаточности до сих пор раскрыто недостаточно. Для более широкого понимания происходящих в организме процессов, рецепторы врожденного иммунитета изучаются как на молекулярном, так и на генетическом уровнях. Таким образом, целью нашего исследования являлось изучение полиморфных маркеров в генах интерфероновых, NOD- и RIG-подобных рецепторов и их ассоциации с риском развития первичной надпочечниковой недостаточности. Для выполнения поставленной задачи нами было собрано 190 образцов венозной крови от пациентов с первичной надпочечниковой недостаточностью и от условно здоровых лиц. Далее биоматериал был исследован методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Было выявлено, что из ше-

Адрес для переписки:

Рассказова Надежда Дмитриевна
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»
105064, Россия, Москва, Малый Казенный пер., 5а.
Тел.: 8 (903) 560-09-52.
E-mail: neonovita@mail.ru

Address for correspondence:

Nadezhda D. Rasskazova
I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera
5a Maly Kazenny Lane
Moscow
105064 Russian Federation
Phone: +7 (903) 560-09-52.
E-mail: neonovita@mail.ru

Образец цитирования:

Н.Д. Рассказова, Е.А. Меремьянина, Н.О. Калюжная,
Н.Д. Абрамова, Е.В. Буданова, И.Н. Дьяков
«Ассоциация полиморфных маркеров в генах рецепторов
врожденного иммунитета с риском развития
первичной надпочечниковой недостаточности»
// Медицинская иммунология, 2025. Т. 27, № 3.
С. 663-670.
doi: 10.15789/1563-0625-AOP-16798

© Рассказова Н.Д. и соавт., 2025
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

N.D. Rasskazova, E.A. Meremianina, N.O. Kalyuzhnaya,
N.D. Abramova, E.V. Budanova, I.N. Diakov "Association
of polymorphic markers in innate immunity receptor genes
with the risk of primary adrenal insufficiency", *Medical
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2025,
Vol. 27, no. 3, pp. 663-670.
doi: 10.15789/1563-0625-AOP-16798

© Rasskazova N.D. et al., 2025
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-AOP-16798

сти изучаемых полиморфных маркеров (rs2257167 в гене *IFNAR1*, rs2229207 в гене *IFNAR2*, rs2075822 в гене *NOD1*, rs8057341 и rs3135499 в гене *NOD2* и rs1990760 в гене *IFIH1*) предикторами риска развития первичной надпочечниковой недостаточности являются только два: rs2257167 (*IFNAR1*) и rs2229207 (*IFNAR2*). Была показана ассоциация гетерозиготных генотипов полиморфных маркеров rs2257167 (*IFNAR1*) и rs2229207 (*IFNAR2*) с риском развития патологии, а также протективная роль генотипа *CC* полиморфного маркера rs2257167 (*IFNAR1*). Полученные результаты могут быть использованы при ранней диагностике заболевания и для консультирования родственников заболевшего. Также эти данные могут способствовать лучшему пониманию патогенеза первичной надпочечниковой недостаточности и служить основой для дальнейших исследований в области персонализированной медицины. Данные маркеры могут быть также изучены в связи с тяжестью течения первичной надпочечниковой недостаточности, осложнениями, сопутствующими аутоиммунными поражениями других органов и систем, а также в связи с эффективностью проводимой терапии.

Ключевые слова: первичная надпочечниковая недостаточность, врожденный иммунитет, паттерн-распознающие рецепторы, рецепторы интерферонов, NOD-подобные рецепторы, RIG-подобные рецепторы, полиморфные маркеры

ASSOCIATION OF POLYMORPHIC MARKERS IN INNATE IMMUNITY RECEPTOR GENES WITH THE RISK OF PRIMARY ADRENAL INSUFFICIENCY

Rasskazova N.D.^a, Meremianina E.A.^{a, b}, Kalyuzhnaya N.O.^a,
Abramova N.D.^a, Budanova E.V.^c, Diakov I.N.^a

^a I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

^b Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

^c I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Abstract. Primary adrenal insufficiency is a disease resulting from bilateral destruction of the adrenal cortex. The most common etiological factors are autoimmune disorders and infectious diseases, which indicates the key role of the immune system in the development of this pathology. Activation of innate immune receptors leads to transcription of genes for pro-inflammatory cytokines and type I interferons, which contributes to the further development of the inflammatory process, activating both adaptive and innate immunity. The role of pattern recognition receptors and type I interferons has been previously shown in many autoimmune pathologies, but their significance in primary adrenal insufficiency is still not well understood. To gain a broader understanding of the occurring processes, innate immune receptors are being studied at both the molecular and genetic levels. Thus, the purpose of our work was to study polymorphic markers in the genes of interferon, NOD- and RIG-like receptors and their association with the risk of developing primary adrenal insufficiency. The biomaterial was collected from patients with primary adrenal insufficiency and from healthy individuals and was examined using real-time polymerase chain reaction. It was found that among the six polymorphic markers (rs2257167 in the *IFNAR1* gene, rs2229207 in the *IFNAR2* gene, rs2075822 in the *NOD1* gene, rs8057341 and rs3135499 in the *NOD2* gene and rs1990760 in the *IFIH1* gene), there are only two sufficient predictors of the risk of developing primary adrenal gland disease: rs2257167 (*IFNAR1*) and rs2229207 (*IFNAR2*). The association of heterozygous genotypes of the polymorphic markers rs2257167 (*IFNAR1*) and rs2229207 (*IFNAR2*) with the risk of developing pathology, as well as the protective role of the *CC* genotype of the polymorphic marker rs2257167 (*IFNAR1*) was shown. The results obtained can be used for early diagnostics of the disease. These data can contribute to a better understanding of the pathogenesis of primary adrenal insufficiency and serve as the basis for further research in the field of personalized medicine. These markers can also be studied in connection with the severity of primary adrenal insufficiency, complications, as well as in connection with the effectiveness of the therapy.

Keywords: primary adrenal insufficiency, innate immunity, pattern recognition receptors, interferon receptors, NOD-like receptors, RIG-I-like receptors, polymorphic markers

Введение

Первичная надпочечниковая недостаточность (1-НН) — это опасное для жизни заболевание, возникающее из-за недостаточной продукции и нарушения функции глюкокортикоидов. Средняя распространенность 1-НН в мире составляет 115 на 1 млн населения. Экстраполируя эти данные на РФ (в 2020 г. численность населения составила 146 171 млн), можно заключить, что распространенность 1-НН составляет примерно 16 810 пациентов [4]. 1-НН возникает вследствие двусторонней деструкции коры надпочечников и сопровождается такими клиническими симптомами, как анорексия, постуральная гипотензия, повышенная утомляемость, мышечные боли и боли в животе, а также гипонатриемия. Также у пациентов с 1-НН часто развивается гиперпигментация кожи и возникает повышенная тяга к соли [5]. Причинами 1-НН являются аутоиммунные нарушения, инфекционные заболевания, метастатическое поражение органа, длительный прием лекарственных препаратов без коррекции и контроля, а также адреналэктомия. При этом аутоиммунная деструкция коркового вещества надпочечников составляет 80-85% всех случаев 1-НН [2], а второе место в этиологии заболевания занимают инфекционные процессы, что говорит о ключевой роли иммунной системы в развитии данной патологии.

Рецепторы врожденного иммунитета являются первыми звеньями в сигнальной сети, приводящей к воспалению. Среди них различают трансмембранные белки, такие как Toll-подобные рецепторы (TLR) и лектиновые рецепторы С-типа (CLR), и цитоплазматические белки, такие как рецепторы, индуцируемые ретиноевой кислотой (RIG)-I (RLR) и NOD-подобные рецепторы (NLR) [12]. Активация данных рецепторов приводит к запуску транскрипции генов провоспалительных цитокинов, а также интерферонов I типа, которые способствуют дальнейшему разворачиванию воспалительного процесса, активируя как клетки адаптивной иммунной системы, так и врожденного иммунитета [1, 3, 9]. Ранее уже была изучена роль паттерн-распознающих рецепторов и интерферонов I типа во многих аутоиммунных патологиях, таких как воспалительные заболевания кишечника, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, псориаз, рассеянный склероз, диабет 1-го типа и аутоиммунный тиреоидит [6, 10, 14]. Однако на данный момент их роль в патогенезе 1-НН изучена недостаточно хорошо, несмотря на растущее количество исследований в этой области. Рецепторы врожденного иммунитета изучаются как на молекулярном, так и на генетическом уровнях, позволяя более широко понять происходящие в организме человека процессы.

Таким образом, целью нашего исследования являлось изучение полиморфных маркеров в генах интерфероновых, NOD- и RIG-подобных рецепторов и их ассоциации с риском развития 1-НН.

Материалы и методы

Исследование проводилось при информированном согласии пациентов. Образцы были предоставлены ФГБУ «НМИЦЭ» МЗ РФ. Биоматериалом для исследования служила венозная кровь пациентов. Всего было набрано 190 пробирок: 69 образцов от пациентов с 1-НН и 121 — от условно здоровых людей, которые составили контрольную группу. Образцы хранились и транспортировались с соблюдением принципов холодной цепи. После поступления в лабораторию из полученных образцов выделяли ДНК сорбционным методом при помощи коммерческого набора «РИБО-сорб» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, РФ) в соответствии с инструкцией. Проверка качества выделенной нуклеиновой кислоты осуществлялась на спектрофотометре Nanodrop 2000® (Thermo Scientific, США). Далее осуществлялась идентификация полиморфных маркеров в генах *IFNAR1*, *IFNAR2*, *NOD1*, *NOD2* и *IFIH1* при помощи полимеразной цепной реакции в реальном времени. Для этого были использованы специально синтезированные праймеры и зонды и «Набор реагентов для проведения ПЦР-РВ» (ООО «Синтол», Россия). Статистическая обработка результатов была выполнена с применением точного критерия Фишера (Fi) (FisherExact.exe, Dr.Haseeb A.Khan, Саудовская Аравия, <http://www.biometrica.tomsk.ru>), критерия χ^2 , критерия χ^2 с поправкой Йейтса, расчетом отношения шансов и 95% доверительного интервала (Microsoft Excel 2016, США).

Результаты и обсуждение

В ходе настоящего исследования было изучено шесть полиморфных маркеров в генах рецепторов врожденного иммунитета в группе с 1-НН и контрольной выборке: rs2257167 в гене *IFNAR1*, rs2229207 в гене *IFNAR2*, rs2075822 в гене *NOD1*, rs8057341 и rs3135499 в гене *NOD2* и rs1990760 в гене *IFIH1*. Ранее данные маркеры уже изучались и показали ассоциацию с развитием некоторых аутоиммунных заболеваний или с особенностями их течения. Так, например, полиморфный маркер rs3135499 в гене *NOD2* играет роль в протекании системной красной волчанки [8] и ревматоидного артрита [7], а rs2075822 в гене *NOD1* ассоциирован с риском развития атопической экземы и астмы [13]. При надпочечниковых патологиях из шести изучаемых нами маркеров ранее рассматривался только rs1990760 в гене *IFIH1* в немецкой и польской популяциях, однако никаких

значимых результатов исследователями получено не было [11, 15].

На первом этапе настоящей научной работы мы сравнили полученные нами данные по распределению аллелей в изучаемых маркерах в контрольной выборке с данными базы NCBI, результаты были сопоставимыми. Далее была изучена ассоциация полиморфных маркеров с развитием 1-НН: rs2257167 (*IFNAR1*) и rs2229207 (*IFNAR2*) показали статистическую значимость. Анализ ассоциации полиморфного маркера rs2257167 в гене *IFNAR1* с риском развития 1-НН выявил, что гетерозигота в группе с патологией встречается в

2,5 раза чаще, чем в контрольной выборке (частота встречаемости – 0,358 и 0,184 соответственно; $p < 0,05$; OR = 2,47, при 95% CI = 1,17-5,23). Гомозигота CC, напротив, в контрольной выборке встречалась с частотой 0,175, а в группе с патологией не встречалась ($p < 0,01$) (рис. 1, табл. 1).

Также нами была выявлена ассоциация гетерозиготного генотипа полиморфного маркера rs2229207 в гене *IFNAR2* с риском развития 1-НН. Генотип TC встречался в группе с патологией с частотой 0,298, а в контрольной выборке – с частотой 0,156 ($p < 0,05$; OR = 2,3, при 95% CI = 1,02-5,17) (рис. 2, табл. 1).

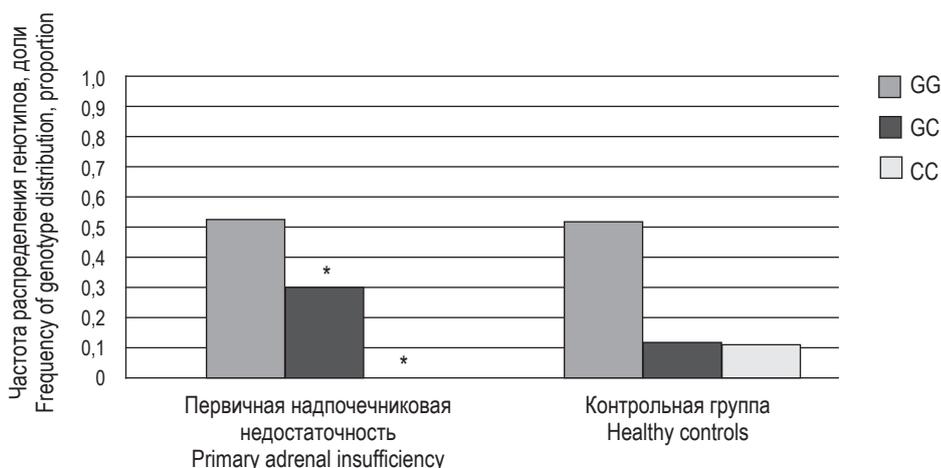


Рисунок 1. Распределение частот генотипов полиморфного маркера rs2257167 в гене *IFNAR1* в группах с надпочечниковой недостаточностью и в контрольной выборке

Примечание. * – $p < 0,05$.

Figure 1. Distribution of genotype frequencies of the polymorphic marker rs2257167 in the *IFNAR1* gene in groups with adrenal insufficiency and in control group

Note. *, $p < 0.05$.

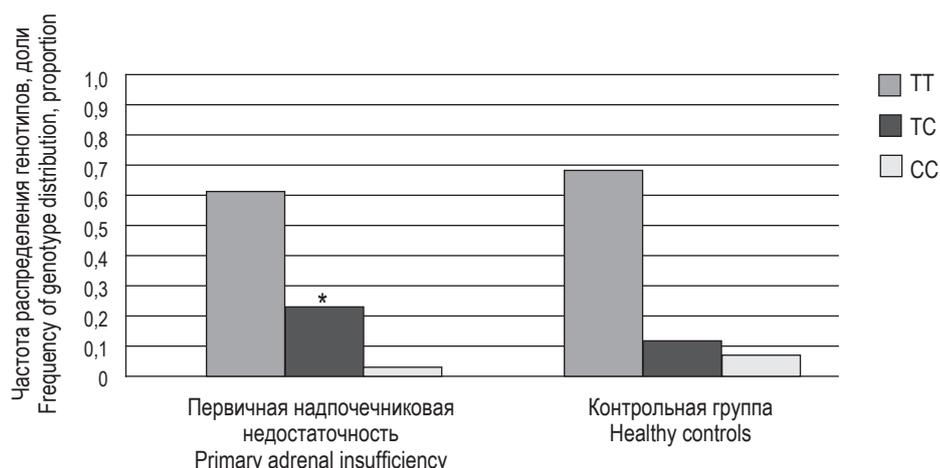


Рисунок 2. Распределение частот генотипов полиморфного маркера rs2229207 в гене *IFNAR2* в группах с надпочечниковой недостаточностью и в контрольной выборке

Примечание. * – $p < 0,05$.

Figure 2. Distribution of genotype frequencies of the polymorphic marker rs2229207 in the *IFNAR2* gene in groups with adrenal insufficiency and in the control group

Note. *, $p < 0.05$.

ТАБЛИЦА 1. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТОТ АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ В ИЗУЧАЕМЫХ ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРАХ И РЕЗУЛЬТАТ АНАЛИЗА ИХ АССОЦИАЦИЙ С ПЕРВИЧНОЙ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

TABLE 1. DISTRIBUTION OF ALLELE AND GENOTYPE FREQUENCIES IN THE STUDIED POLYMORPHIC MARKERS AND RESULTS OF ANALYSIS OF THEIR ASSOCIATIONS WITH PRIMARY ADRENAL INSUFFICIENCY

Однонуклеотидный полиморфный маркер Single nucleotide Variant	Аллель/генотип Allele/genotype	Частота Frequency		Fi	χ^2	p	OR	95% CI
		Первичная надпочечниковая недостаточность Primary adrenal insufficiency	Контрольная группа Healthy controls					
IFNAR1 rs2257167	G	0,821	0,733	0,093	2,978	p > 0,05	1,668	0,93-2,99
	C	0,179	0,267					
	GG	0,642	0,641	1,000	0,0001	p > 0,05	1,003	0,5-2,0
	GC	0,358	0,184	0,019	5,752	p < 0,05	2,471	1,17-5,23
	CC	0,000	0,175	0,0004	8,828	p < 0,01	–	–
IFNAR2 rs2229207	T	0,809	0,821	0,873	0,070	p > 0,05	0,920	0,5-1,71
	C	0,191	0,179					
	TT	0,660	0,743	0,334	1,132	p > 0,05	0,670	0,32-1,4
	TC	0,298	0,156	0,050	4,153	p < 0,05	2,296	1,02-5,17
	CC	0,043	0,101	0,346	0,800	p > 0,05	0,396	0,08-1,86
NOD1 rs2075822	A	0,778	0,767	1,000	0,039	p > 0,05	1,065	0,57-2
	G	0,222	0,233					
	AA	0,583	0,558	0,850	0,0704	p > 0,05	1,107	0,52-2,35
	AG	0,389	0,417	0,848	0,088	p > 0,05	0,891	0,42-1,91
	GG	0,028	0,025	1,0000	0,259	p > 0,05	1,114	0,11-11,05
NOD2 rs8057341	G	0,743	0,657	0,193	1,828	p > 0,05	1,510	0,83-2,75
	A	0,257	0,343					
	GG	0,486	0,390	0,333	1,025	p > 0,05	1,478	0,69-3,16
	GA	0,514	0,534	0,850	0,042	p > 0,05	0,924	0,43-1,97
	AA	0,000	0,076	0,120	1,626	p > 0,05	–	–
NOD2 rs3135499	A	0,657	0,632	0,777	0,142	p > 0,05	1,114	0,64-1,95
	C	0,343	0,368					
	AA	0,314	0,265	0,667	0,3278	p > 0,05	1,272	0,56-2,9
	AC	0,686	0,735	0,667	0,328	p > 0,05	0,786	0,35-1,79
	CC	0,000	0,000	–	–	–	–	–
IFIH1 rs1990760	T	0,500	0,590	0,172	2,179	p > 0,05	0,695	0,43-1,13
	C	0,500	0,410					
	TT	0,343	0,216	0,176	2,297	p > 0,05	1,891	0,82-4,34
	TC	0,657	0,748	0,385	1,098	p > 0,05	0,647	0,29-1,47
	CC	0,000	0,036	0,573	0,297	p > 0,05	–	–

Примечание. В таблице даны следующие статистические параметры: Fi (F-test, F-критерий) – значение p-value по точному двустороннему критерию Фишера; χ^2 (Pearson Chi-square test) – критерий согласия Хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса; p (p-value) – уровень значимости по критерию согласия Пирсона с поправкой Йейтса; OR (Odds ratio) – отношение шансов; 95% CI (Confidence interval 95%) – 95%-ный доверительный интервал. Полужирным выделены статистически значимые результаты (p ≤ 0,05).

Note. The table contains the following statistical parameters: Fi (F-test, F-criterion), p-value according to Fisher's exact two-sided test; χ^2 (Pearson Chi-square test), Pearson Chi-square goodness-of-fit test with Yates correction; p (p-value), level of significance according to Pearson's goodness-of-fit test with Yates' correction; OR, odds ratio; 95% CI, 95% confidence interval. Statistically significant results (p ≤ 0.05) are highlighted in bold.

Заключение

1-НН чаще всего является полигенным заболеванием, с неспецифичными первыми симптомами, что затрудняет его раннюю диагностику. Тем не менее, чем раньше начнется заместительная терапия, в которой пациент с 1-НН постоянно нуждается, тем более высокое качество жизни сохранится у больного. В отсутствие же медицинского вмешательства 1-НН является смертельно опасным заболеванием. Кроме того, своевременная постановка правильного диагноза может иметь огромное значение для ведения и мониторинга сопутствующих патологий, а также для консультирования родственников относительно повышенного риска развития 1-НН. Данные о геноме могут помочь предсказывать риски возникновения и тяжесть течения патологического процесса, предположить эффективность проводимой терапии, обеспечить возможность выбора

наиболее подходящей тактики лечения, а также способствовать лучшему пониманию патогенеза 1-НН. В ходе нашего исследования была показана ассоциация гетерозиготных генотипов полиморфных маркеров rs2257167 в гене *IFNAR1* и rs2229207 в гене *IFNAR2* с риском развития 1-НН, а также протективная роль генотипа *CC* полиморфного маркера rs2257167 в гене *IFNAR1*.

Благодарности

Коллектив авторов выражает благодарность сотрудникам ФГБУ «НМИЦЭ» МЗ РФ члену-корреспонденту РАН, профессору, доктору медицинских наук, врачу высшей квалификационной категории Трошиной Екатерине Анатольевне и кандидату медицинских наук, врачу-эндокринологу Нуралиевой Нуране Фейзуллаевне и сотруднику ФГНУ «НИИВС им. И.И. Мечникова» кандидату биологических наук Дьякову Илье Николаевичу.

Список литературы / References

1. Ганковская Л.В., Хелминская Н.М., Молчанова Е.А., Свитич О.А. Роль факторов врожденного иммунитета в патогенезе пародонтита // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 2016. № 2. С. 100-107. [Gankovskaya L.V., Khelminskaya N.M., Molchanova E.A., Svitich O.A. Role of innate immunity factors in periodontitis pathogenesis. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology, Immunobiology*, 2016, no. 2, pp. 100-107. (In Russ.)]
2. Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Бузиашвили И.И. Этиологические аспекты первичной хронической надпочечниковой недостаточности // Проблемы эндокринологии, 1998. Т. 44, № 4. С. 46-51. [Melnichenko G.A., Fadeev V.V., Buziashvili I.I. Etiological aspects of primary chronic adrenal insufficiency. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*, 1998, Vol. 44, no. 4, pp. 46-51. (In Russ.)]
3. Свитич О.А., Ганковская Л.В., Рахманова И.В., Зайцева И.А., Ганковский В.А. Ассоциация полиморфных маркеров, локализованных в 5'-нетранслируемой области гена *DEFB1*, с гипертрофией аденоидных вегетаций // Вестник Российского государственного медицинского университета, 2012. № 3. С. 59-62. [Svitich O.A., Gankovskaya L.V., Rakhmanova I.V., Zaytseva I.A., Gankovskiy V.A. The association of polymorphic markers in the 5'-untranslated region of the *Defb1* gene with adenoid hypertrophy vegetations. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of Russian State Medical University*, 2012, no. 3, pp. 59-62. (In Russ.)]
4. Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Трошина Е.А. Анализ распространенности и заболеваемости надпочечниковой недостаточностью в мире // Атеросклероз, 2022. Т. 18, № 4. С. 426-429. [Yukina M.Y., Nuralieva N.F., Troshina E.A. Analysis of prevalence and incidence of adrenal insufficiency in the world. *Atheroscleroz = Atherosclerosis*, 2022, Vol. 18, no. 4, pp. 426-429. (In Russ.)]
5. Buonocore F., Achermann J.C. Primary adrenal insufficiency: New genetic causes and their long-term consequences. *Clin. Endocrinol.*, 2020, Vol. 92, no. 1, pp. 11-20.
6. Chen L., Cao S.Q., Lin Z.M., He S.J., Zuo J.P. NOD-like receptors in autoimmune diseases. *Acta Pharmacol. Sin.*, 2021, Vol. 42, no. 11, pp. 1742-1756.
7. Ehtesham N., Alani B., Mortazavi D., Azhdari S., Kenarangi T., Esmaeilzadeh E., Pakzad B. Association of rs3135500 and rs3135499 Polymorphisms in the MicroRna-binding Site of Nucleotide-binding Oligomerization Domain 2 (NOD2) Gene with Susceptibility to Rheumatoid Arthritis. *Iran. J. Allergy Asthma Immunol.*, 2021, Vol. 20, no. 2, pp. 178-187.
8. Esmaeilzadeh E., Saghi M., Hassani M., Davar S., Alani B., Pakzad B., Ghobakhloo S., Khosravi S., Sabet M.N. Strong association of common variants in the miRNA-binding site of NOD2 gene with clinicopathological characteristics and disease activity of systemic lupus erythematosus. *Clin. Rheumatol.*, 2021, Vol. 40, no. 11, pp. 4559-4567.

9. Ivashkiv L.B., Donlin L.T. Regulation of type I interferon responses. *Nat. Rev. Immunol.*, 2014, Vol. 14, no. 1, pp. 36-49.
10. Jiang J., Zhao M., Chang C., Wu H., Lu Q. Type I interferons in the pathogenesis and treatment of autoimmune diseases. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2020, Vol. 59, no. 2 pp. 248-272.
11. Penna-Martinez M., Ramos-Lopez E., Robbers I., Kahles H., Hahner S., Willenberg H., Reisch N., Seidl C., Segni M., Badenhoop K. The rs1990760 polymorphism within the IFIH1 locus is not associated with Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis and Addison's disease. *BMC Med. Genet.*, 2009, Vol. 4, no. 10, 126. doi:10.1186/1471-2350-10-126.
12. Takeuchi O., Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*, 2010, Vol. 140, no. 6, pp. 805-820.
13. Weidinger S., Klopp N., Rummeler L., Wagenpfeil S., Novak N., Baurecht H.J., Groer W., Darsow U., Heinrich J., Gauger A., Schafer T., Jakob T., Behrendt H., Wichmann H.E., Ring J., Illig T. Association of NOD1 polymorphisms with atopic eczema and related phenotypes. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2005, Vol. 116, no. 1, pp. 177-184.
14. Zhang Y., Liu J., Wang C., Liu J., Lu W. Toll-like receptors gene polymorphisms in autoimmune disease. *Front. Immunol.*, 2021, no. 12, 672346. doi: 10.3389/fimmu.2021.672346.
15. Zurawek M., Fichna M., Januszkiewicz D., Fichna P., Nowak J. Polymorphisms in the interferon-induced helicase (IFIH1) locus and susceptibility to Addison's disease. *Clin. Endocrinol.*, 2013, Vol. 78, no. 2, pp. 191-196.

Авторы:

Рассказова Н.Д. — младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

Меремьянина Е.А. — к.м.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»; старший преподаватель кафедры вирусологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Россия

Калюжная Н.О. — младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

Абрамова Н.Д. — младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

Authors:

Rasskazova N.D., Junior Researcher, Laboratory of Molecular Immunology, I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

Meremyanina E.A., PhD (Medicine), Researcher, Laboratory of Molecular Immunology, I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera; Senior Lecturer, Department of Virology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Kalyuzhnaya N.O., Junior Researcher, Laboratory of Molecular Immunology, I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

Abramova N.D., Junior Researcher, Laboratory of Molecular Immunology, I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

Буданова Е.В. — к.м.н., доцент, доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии имени академика А.А. Воробьева Института общественного здоровья имени Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Budanova E.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology, Erisman Institute of Public Health (and Healthcare Management), I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Дьяков И.Н. — к.б.н., заведующий лабораторией биосинтеза иммуноглобулинов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

Diakov I.N., PhD (Biology), Head, Laboratory of Immunoglobulin Biosynthesis, I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

Поступила 04.04.2024
Принята к печати 05.04.2024

Received 04.04.2024
Accepted 05.04.2024

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА TGF- β Arg25Pro НА МАРКЕРЫ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ, КИШЕЧНОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ И СОСУДИСТОЙ РЕГУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ

**Яцков И.А., Белоглазов В.А., Агеева Е.С., Кумельский Е.Д.,
Попенко Ю.О.**

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Резюме. Состояние после перенесенной новой коронавирусной инфекции (НКИ) сопровождается рядом патофизиологических изменений, утяжеляющих течение уже имеющейся у пациента патологии, что особенно выражено при заболеваниях сердечно-сосудистой и респираторной систем. Так, по данным литературы, сердечно-сосудистый риск после перенесенной НКИ возрастаеткратно по сравнению с группой пациентов, не перенесших данную инфекцию. Известно о снижении уровня контроля у пациентов с бронхиальной астмой (БА) в постковидном периоде. Многие изменения остаются скрытыми долгое время, не имея клинических проявлений, однако увеличивая риск неблагоприятных событий. Ранее лабораторное выявление данных нарушений позволило бы существенно ускорить принятие клинических решений, направленных на снижение вероятности развития тяжелых изменений в будущем. Наибольшую роль в регуляции и разрешении воспалительных процессов играет трансформирующий фактор роста-beta (TGF- β). По данным литературы, именно полиморфизм гена, кодирующего TGF- β , ассоциирован с развитием БА и атопии, развитием и прогрессированием отдаленных последствий НКИ. Целью исследования было изучение влияния полиморфизма TGF- β Arg25Pro на лабораторные маркеры системного воспаления, кишечной проницаемости и сосудистой регуляции у пациентов с БА, перенесших НКИ. В исследование было включено 72 пациента с БА (52 женщины (72,22%) и 20 (27,78%) мужчин, средний возраст 64,9 \pm 6,86 года), перенесших НКИ по данным анамнеза. Всем пациентам проведено исследование периферической крови для определения генотипа полиморфизма TGF- β Arg25Pro методом аллель-

Адрес для переписки:

*Яцков Игорь Анатольевич
Ордена Трудового Красного Знамени
Медицинский институт имени С.И. Георгиевского
295051, Россия, Республика Крым, г. Симферополь,
буль. Ленина, 5/7.
Тел.: 8 (978) 709-40-15.
E-mail: egermd@yandex.ru*

Address for correspondence:

*Igor A. Yatskov
S. Georgievsky Medical Institute
5/7 Lenin Blvd
Simferopol, Republic of Crimea
295051 Russian Federation
Phone: +7 (978) 709-40-15.
E-mail: egermd@yandex.ru*

Образец цитирования:

*И.А. Яцков, В.А. Белоглазов, Е.С. Агеева,
Е.Д. Кумельский, Ю.О. Попенко «Влияние
полиморфизма TGF- β Arg25Pro на маркеры системного
воспаления, кишечной проницаемости и сосудистой
регуляции у пациентов с бронхиальной астмой
в постковидном периоде» // Медицинская иммунология,
2025. Т. 27, № 3. С. 671-676.
doi: 10.15789/1563-0625-EOT-3198*

*© Яцков И.А. и соавт., 2025
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0*

For citation:

*I.A. Yatskov, V.A. Beloglazov, E.S. Ageeva, E.D. Kumelsky,
Yu.O. Popenko "Effects of TGF- β Arg25Pro polymorphism on
the markers of systemic inflammation, intestinal permeability,
and vascular regulation in patients with bronchial asthma
during post-COVID period", Medical Immunology (Russia)/
Meditsinskaya Immunologiya, 2025, Vol. 27, no. 3,
pp. 671-676.
doi: 10.15789/1563-0625-EOT-3198*

*© Yatskov I.A. et al., 2025
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-EOT-3198*

специфической полимеразной цепной реакции (ООО НПФ «ЛИТЕХ», Россия). Для определения концентрации в плазме крови С-реактивного белка (CRP) (мг/л), зонулина (нг/мл), ангиотензина-2 (пг/мл) и TGF- β использовались наборы для иммуноферментного анализа (Cloud Clone corp., Китай). У пациентов с АА генотипом полиморфизма TGF- β Arg25Pro выявлен статистически значимо более высокий уровень CRP – 3,59 (2,95-3,88) мг/л по сравнению с генотипами РР – 1,91 (0,54-3,37) мг/л ($p_{1-2} = 0,028$) и АР – 2,45 (0,48-2,88) мг/л ($p_{1-3} = 0,005$). Показатель зонулина плазмы также был достоверно выше в группе с генотипом АА, по сравнению с 2-й и 3-й группами исследования ($p_{1-2} = 0,023$ и $p_{1-3} = 0,032$). В группе с АА генотипом зарегистрирован более высокий уровень TGF- β по сравнению с группой с генотипом РР ($p_{1-2} = 0,009$). Наименьшая концентрация ангиотензина-2 выявлена в группе №1 с АА генотипом полиморфизма TGF- β Arg25Pro. Полиморфизм TGF- β Arg25Pro может быть ассоциирован с развитием системного воспаления и повышенной кишечной проницаемости у пациентов с БА в постковидном периоде.

Ключевые слова: полиморфизм, новая коронавирусная инфекция, Arg25Pro, TGF- β , SARS-CoV-2, СРБ, проницаемость

EFFECTS OF TGF- β Arg25Pro POLYMORPHISM ON THE MARKERS OF SYSTEMIC INFLAMMATION, INTESTINAL PERMEABILITY, AND VASCULAR REGULATION IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA DURING POST-COVID PERIOD

Yatskov I.A., Beloglazov V.A., Ageeva E.S., Kumelsky E.D., Popenko Yu.O.

S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Abstract. The condition of patients following new coronavirus infection (NCI) is accompanied by a number of pathophysiologic changes that aggravate the course of the patient's existing pathology, which is especially manifesting by cardiovascular and respiratory disorders. Cardiovascular risk after NCI is increased many-fold as compared to the patients who did not suffer with this infection. A decreased bronchial asthma (BA) control was reported in patients within post-NCI period. Many changes remain latent for a long time without clinical manifestations but increase the risk of adverse events. Earlier laboratory detection of these abnormalities would significantly accelerate clinical decision-making to reduce the likelihood of severe changes in the future. Transforming growth factor-beta (TGF- β) plays role in the regulation and resolution of inflammatory processes. Polymorphism of the gene encoding TGF- β is known to be associated with the development of BA and atopy, development and progression of remote NCI consequences. The aim of the present study was to investigate the effect of TGF- β Arg25Pro polymorphism on laboratory markers of systemic inflammation, intestinal permeability and vascular regulation in patients with BA who underwent NCI. The study included 72 patients with BA including 52 women (72.22%) and 20 males (27.78%), at a mean age of 64.9 ± 6.86 years) who had a history of NCI. All patients underwent testing to determine the genotype of TGF- β Arg25Pro polymorphism by allele-specific polymerase chain reaction (Litech, Russia). Immunoassay kits (Cloud Clone Corp., China) were used to determine plasma concentrations of C-reactive protein (CRP) (mg/L), zonulin (ng/mL), angiotensin-2 (pg/mL), and TGF- β . Patients with AA genotype of TGF- β Arg25Pro polymorphism had higher level of CRP (3.59; 2.95-3.88) mg/l compared to PP genotypes (1.91; 0.54-3.37) mg/l ($p_{1-2} = 0.028$) and AP (2.45; 0.48-2.88) mg/l ($p_{1-3} = 0.005$). Plasma zonulin levels were also higher in the group with AA genotype, compared to study groups 2 and 3 ($p_{1-2} = 0.023$ and $p_{1-3} = 0.032$). The group with AA genotype displayed higher TGF- β levels compared to PP genotype ($p_{1-2} = 0.009$). The lowest angiotensin-2 concentration was found in group 1. Conclusion: TGF- β Arg25Pro polymorphism may be associated with development of systemic inflammation and increased intestinal permeability in patients with BA over the post-COVID period.

Keywords: polymorphism, new coronavirus infection, TGF- β , Arg25Pro, SARS-CoV-2, CRP, permeability

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-15-20021, <https://rscf.ru/project/23-15-20021/>.

Введение

Состояние после перенесенной новой коронавирусной инфекции (НКИ) сопровождается рядом патофизиологических изменений, утяжеляющих течение уже имеющейся у пациента патологии, что особенно выражено при заболеваниях сердечно-сосудистой и респираторной систем [9]. Так, по данным литературы, сердечно-сосудистый риск после перенесенной НКИ возрастаеткратно по сравнению с группой пациентов, не перенесших данную инфекцию [5]. Известно о снижении уровня контроля у пациентов с бронхиальной астмой (БА) в постковидном периоде [2]. Патогенез данных нарушений до конца не ясен. Многие изменения остаются скрытыми долгое время, не имея клинических проявлений, однако увеличивая риск неблагоприятных событий. Ранее лабораторное выявление данных нарушений позволило бы существенно ускорить принятие клинических решений, направленных на снижение вероятности развития тяжелых изменений в будущем. Наибольшую роль в регуляции и разрешении воспалительных процессов играет трансформирующий фактор роста-beta (TGF-β) [4]. По данным литературы, именно полиморфизм гена, кодирующего TGF-β, ассоциирован с развитием БА и атопии, развитием и прогрессированием отдаленных последствий НКИ [6, 7].

В связи с этим, целью исследования было изучение влияния полиморфизма TGF-β Arg25Pro на лабораторные маркеры системного воспаления, кишечной проницаемости и сосудистой регуляции у пациентов с БА, перенесших НКИ.

Материалы и методы

В исследование было включено 72 пациента с БА (52 женщины (72,22%) и 20 (27,78%) мужчин, средний возраст $64,9 \pm 6,86$ года), перенесших НКИ по данным анамнеза.

Пациенты включались в исследование при наличии верифицированного диагноза БА 1-2 ступеней лечения. Дополнительным критерием включения являлся факт перенесенной НКИ по данным медицинской документации (ПЦР). Критериями исключения были: наличие осложненных форм вирусной пневмонии при наличии тяжелых функциональных легочных и внелегочных нарушений, возраст старше 75 лет.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование проводилось в соответствии с правилами Хельсинкской декларации 1975 года, пересмотренной в 2013 году и одобренной этическим комитетом ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». Протокол комитета ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» (Симферополь) от 23 июня 2023 года (№ 7).

Для анализа полиморфизма TGF-β Arg25Pro использовалась аллель-специфическая полимеразная цепная реакция с электрофоретической детекцией. ДНК выделяли из цельной крови пациентов, перенесших НКИ с помощью набора для выделения ДНК-экспресс из крови в соответствии с предоставленной производителем инструкцией. Аллель-специфическую ПЦР проводили с использованием набора «TGF-β Arg25Pro» (ООО НПФ «ЛИТЕХ», Россия) в соответствии с инструкциями производителя. Детекция продуктов амплификации проводилась методом горизонтального электрофореза в 3%-ном агарозном геле.

Для определения концентрации в плазме крови С-реактивного белка (CRP) (мг/л), зонулина (нг/мл), ангиотензина-2 (пг/мл) и TGF-β использовались наборы для количественного высокочувствительного иммуноферментного анализа производства Cloud Clone corp. (Ухань, Хубэй, Китай).

Исследование проводилось в центре коллективного пользования научного оборудования «Молекулярная биология» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского».

Статистический анализ полученных данных производился использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 27. Все изучаемые количественные показатели проверяли на нормальность распределения с помощью W-критерия Шапиро–Уилка; за нормальное распределение принимали выборки, в которых критерий составлял $p \geq 0,1$, за ненормальное распределение принимали значение W-критерия $p < 0,1$. При обработке непараметрических данных для сравнения групп использовали критерий Краскела–Уоллиса для независимых выборок. Статистически значимыми считали показатели при $p < 0,05$.

Результаты

Как видно из данных, представленных в таблице 1, у пациентов с AA генотипом полиморфизма TGF-β Arg25Pro выявлен статистически значимо более высокий уровень CRP – 3,59 (2,95–3,88) мг/л по сравнению с генотипами PP – 1,91 (0,54–3,37) мг/л ($p_{1-2} = 0,028$) и AP – 2,45 (0,48–2,88) мг/л ($p_{1-3} = 0,005$). Показатель зонулина плазмы также был достоверно выше в группе с генотипом AA, по сравнению со 2-й и 3-й группами

ТАБЛИЦА 1. ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОНП TGF-β Arg25Pro, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 1. LABORATORY PARAMETERS IN DEPENDENCE ON THE SNP OF TGF-β Arg25Pro, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Показатель Parameter	AA (n = 12)	PP (n = 24)	AP (n = 36)	p
CRP, мг/л CRP, mg/L	3,59 (2,95-3,88)	1,91 (0,54-3,37)	2,45 (0,48-2,88)	0,006* p ₁₋₂ = 0,028* p ₁₋₃ = 0,005*
Зонулин, нг/мл Zonulin, ng/mL	275,6 (188,3-399,6)	74,9 (52,8-105,5)	40,7 (24,7-128,4)	0,018* p ₁₋₂ = 0,023* p ₁₋₃ = 0,032*
TGF-β, нг/мл TGF-β, ng/mL	31,9 (24,9-35,2)	22,0 (19,4-22,9)	24,8 (22,2-31,9)	0,008* p ₁₋₂ = 0,009*
Ангиотензин-2, пг/мл Angiotensin-2, pg/mL	286,2 (281,5-330,7)	373,6 (336,5-380,3)	354,4 (349,5-363,5)	0,002* p ₁₋₂ = 0,001* p ₁₋₃ = 0,007*

Примечание. * – различия значимы при $p < 0,05$. CRP – С-реактивный белок, TGF-β – трансформирующий фактор роста-β. Различия между группами рассчитаны с применением критерия Краскела–Уоллиса.

Note. *, differences are significant at $p < 0.05$. CRP, C-reactive protein; TGF-β, transforming growth factor-β. Differences between groups were calculated using the Kraskel–Wallis criterion.

исследования ($p_{1-2} = 0,023$ и $p_{1-3} = 0,032$). В группе с AA генотипом зарегистрирован более высокий уровень TGF сравнению с группой с генотипом PP ($p_{1-2} = 0,009$). Наименьшая концентрация ангиотензина-2 выявлена в группе № 1 с AA генотипом полиморфизма TGF-β Arg25Pro.

Обсуждение

Полученные нами данные позволяют предположить наличие рискованного генотипа (AA) полиморфизма TGF-β Arg25Pro, ассоциированного с более высокими концентрациями CRP и зонулина плазмы, что свидетельствует о наличии низкоинтенсивного системного воспаления (LGI) у пациентов с данным генотипом, причиной которого может выступать повышение кишечной проницаемости и увеличенная транслокация антигенных компонентов в системный кровоток, в том числе липополисахарида грамотрицательной флоры (LBP) [8]. Низкоинтенсивное воспаление является одним из важнейших факторов повышения риска сердечно-сосудистых событий [10]. При этом у пациентов 1-й группы также выявлен достоверно более высокий уровень TGF-β, что может быть связано с попыткой иммунной системы реагировать на воспаление и являться компенсаторным механизмом [11]. Наименьший показатель ангиотензина-2 обнаружен в группе с генотипом AA полиморфизма TGF-β Arg25Pro. Данная находка также может быть связана с повышенной активностью ангиотензин превращающего фермента 2 (ACE2) и повышенным катаболизмом ангиотензина 2 и последующим образованием ангиотензина 1-7, обладающего противовоспалительным эффектом [3].

Подобные результаты были получены в предшествующей работе у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, где генотип AA полиморфизма TGF-β Arg25Pro был ассоциирован с наивысшим уровнем зонулина плазмы крови, а также высоким уровнем эндотелина-1 [1].

По данным литературы, TGF-β участвует в поддержании целостности энтероцитарного барьера тонкого кишечника и способен оказывать протективное действие на плотные межклеточные контакты, в том числе предотвращая изменения белков зонулина и окклюдина под действием фактора некроза опухоли-альфа (TNFα) [12].

По нашему мнению, наличие AA-генотипа полиморфизма TGF-β Arg25Pro у пациентов с БА, перенесших SARS-CoV-2, может быть ассоциировано с нарушением рецепторного взаимодействия и последующей сигнализации через рецепторы к TGF-β, что приводит к увеличению кишечной проницаемости для LPS, повышению уровня CRP и развитию системного низкоинтенсивного воспалительного процесса, сопровождающегося компенсаторным увеличением концентрации TGF-β и активацией ACE2.

Заключение

Полиморфизм TGF-β Arg25Pro может быть ассоциирован с развитием системного воспаления и повышенной кишечной проницаемости у пациентов с БА в постковидном периоде, что в перспективе может отразиться на отдаленных проявлениях COVID-19, в том числе сердечно-сосудистых, а также отразиться на степени контроля основного заболевания.

Список литературы / References

1. Яцков И.А., Белоглазов В.А., Агеева Е.С. Полиморфизм Arg25Pro гена TGFβ как фактор дифференцированного подхода к профилактике у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа // Физиотерапевт, 2024. № 6. С. 114-120. [Yatskov I.A., Beloglazov V.A., Ageeva E.S. Arg25Pro polymorphism of TGFβ gene as a factor in differentiated approach to prophylaxis in patients with type 1 diabetes mellitus. *Fizioterapevt = Physiotherapist*, 2024, no. 6, pp. 114-120. (In Russ.)]
2. Agondi R.C., Menechino N., Marinho A.K.B.B., Kalil J., Giavina-Bianchi P. Worsening of asthma control after COVID-19. *Front. Med. (Lausanne)*, 2022, Vol. 9, 882665. doi: org/10.3389/fmed.2022.882665.
3. Crowley S.D., Rudemiller N.P. Immunologic effects of the renin-angiotensin system. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2017, Vol. 28, no. 5, pp. 1350-1361.
4. Deng Z., Fan T., Xiao C., Tian H., Zheng Y., Li C., He J. TGF-β signaling in health, disease, and therapeutics. *Signal Transduct. Target. Ther.*, 2024, Vol. 9, no. 1, 61. doi: 10.1038/s41392-024-01764-w.
5. Goerlich E., Chung T.H., Hong G.H., Metkus T.S., Gilotra N.A., Post W.S., Hays A.G. Cardiovascular effects of the post-COVID-19 condition. *Nat. Cardiovasc. Res.*, 2024, Vol. 3, no. 2, pp. 118-129.
6. Majidpour M., Azizi S.G., Davodabadi F., Sabeti Akbar-Abad M., Abdollahi Z., Sargazi S., Shahriari H. Recent advances in TGF-β signaling pathway in COVID-19 pathogenesis: A review. *Microb. Pathog.*, 2025, Vol. 199, 107236. doi: 10.1016/j.micpath.2024.107236.
7. Michał P., Konrad S., Piotr K. TGF-β gene polymorphisms as risk factors for asthma control among clinic patients. *J. Inflamm. (Lond.)*, 2021, Vol. 18, no. 1, 28. doi: 10.1186/s12950-021-00294-4.
8. Rönnbäck C., Hansson E. The importance and control of low-grade inflammation due to damage of cellular barrier systems that may lead to systemic inflammation. *Front. Neurol.*, 2019, Vol. 10, 533. doi: 10.3389/fneur.2019.00533.
9. Scholkmann F., May C.A. COVID-19, post-acute COVID-19 syndrome (PACS, “long COVID”) and post-COVID-19 vaccination syndrome (PCVS, “post-COVIDvac-syndrome”): Similarities and differences. *Pathol. Res. Pract.*, 2023, Vol. 246, 154497. doi: 10.1016/j.prp.2023.154497.
10. Sharif S., Van der Graaf Y., Cramer M.J., Kapelle L.J., de Borst G.J., Visseren F.L.J., Westerink J.; SMART study group. Low-grade inflammation as a risk factor for cardiovascular events and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2021, Vol. 20, no. 1, 220. doi: 10.1186/s12933-021-01409-0.
11. Travis M.A., Sheppard D. TGF-β activation and function in immunity. *Annu. Rev. Immunol.*, 2014, Vol. 32, pp. 51-82.
12. Xiao K., Cao S., Jiao L., Song Z., Lu J., Hu C. TGF-β1 protects intestinal integrity and influences Smads and MAPK signal pathways in IPEC-J2 after TNF-α challenge. *Innate Immun.*, 2017, Vol. 23, no. 3, pp. 276-284.

Авторы:

Яцков И.А. — к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины № 2, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Белоглазов В.А. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины № 2, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Агеева Е.С. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой биологии медицинской, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Authors:

Yatskov I.A., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Internal Medicine No. 2, S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Beloglazov V.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Internal Medicine No. 2, S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Ageeva E.S., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Medical Biology, S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Кумельский Е.Д. – старший преподаватель кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Kumelsky E.D., Senior Lecturer, Department of Public Health and Healthcare Organization, S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Попенко Ю.О. – к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины № 2, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Popenko Yu.O., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Internal Medicine No. 2, S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Поступила 20.02.2025
Принята к печати 23.03.2025

Received 20.02.2025
Accepted 23.03.2025

МИНОРНЫЙ АЛЛЕЛЬ rs2295613(A), ПРОТЕКТИВНЫЙ В ОТНОШЕНИИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ, ВНОСИТ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ВКЛАД В АКТИВНОСТЬ ПРОМОТОРА ГЕНА *SLAMF1* В Т-ХЕЛПЕРАХ И РЕГУЛЯТОРНЫХ Т-ЛИМФОЦИТАХ

Уварова А.Н.¹, Путляева Л.В.², Жеремян Э.А.¹, Стасевич Е.М.^{1,3}, Мурашко М.М.^{1,3}, Богомолова Э.А.^{1,3}, Корнеев К.В.¹, Демин Д.Э.¹, Шварц А.М.⁴, Купраш Д.В.^{1,3}

¹ ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта Российской академии наук», Москва, Россия

² Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)», Москва, Россия

⁴ Хайфский университет, Хайфа, Израиль

Резюме. *SLAMF1* (CD150) – рецептор, который экспрессируется на различных гемопоэтических клетках и участвует в патогенезе аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка (СКВ). СКВ – хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание, характеризующееся нарушением регуляции В-лимфоцитов, выработкой большого количества аутоантител, а также различными отклонениями в механизмах иммунной регуляции, таких как изменения количества и функций Т-хелперов и Т-регуляторных (Treg) лимфоцитов. Экспрессия *SLAMF1* на Т-хелперах и В-лимфоцитах повышена у пациентов с СКВ в активной стадии, а нарушение взаимодействия *SLAMF1* рецепторов Т- и В-лимфоцитов снижает выработку IL-6 и дифференцировку плазмобластов при СКВ. В представленной работе мы провели функциональный анализ однонуклеотидных полиморфизмов rs2295614(A>T) и rs2295613(G>A) в промоторе гена *SLAMF1* в моделях Т-регуляторных лимфоцитов (клеточная линия MT-2) и Т-хелперов (клеточная линия Jurkat). Ранее была показана ассоциация гаплотипа rs2295614(A)/rs2295613(G) с риском развития СКВ, а также показано, что рисковый гаплотип в промоторной области гена *SLAMF1* повышает активность промотора в Т-клеточной линии

Адрес для переписки:

Уварова Аксинья Николаевна
ФГБУН «Институт молекулярной биологии
имени В.А. Энгельгардта Российской академии наук»
119991, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 32.
Тел.: 8 (499) 135-14-05.
E-mail: uvarowww@gmail.com

Address for correspondence:

Aksinya N. Uvarova
Engelhardt Institute of Molecular Biology,
Russian Academy of Sciences
32 Vavilova St
Moscow
119991 Russian Federation
Phone: +7 (499) 135-14-05.
E-mail: uvarowww@gmail.com

Образец цитирования:

А.Н. Уварова, Л.В. Путляева, Э.А. Жеремян, Е.М. Стасевич, М.М. Мурашко, Э.А. Богомолова, К.В. Корнеев, Д.Э. Демин, А.М. Шварц, Д.В. Купраш «Минорный аллель rs2295613(A), протективный в отношении системной красной волчанки, вносит дифференциальный вклад в активность промотора гена *SLAMF1* в Т-хелперах и регуляторных Т-лимфоцитах» // Медицинская иммунология, 2025. Т. 27, № 3. С. 677-684.
doi: 10.15789/1563-0625-TMA-3153

© Уварова А.Н. и соавт., 2025

Эта статья распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

A.N. Uvarova, L.V. Putlyaeva, E.A. Zheremyan, E.M. Stasevich, M.M. Murashko, E.A. Bogomolova, K.V. Korneev, D.E. Demin, A.M. Schwartz, D.V. Kuprash “The minor allele rs2295613(A), protective against systemic lupus erythematosus, makes a differential contribution to the activity of the *SLAMF1* gene promoter in T helpers and in regulatory T lymphocytes”, *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2025, Vol. 27, no. 3, pp. 677-684.
doi: 10.15789/1563-0625-TMA-3153

© Uvarova A.N. et al., 2025

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

DOI: 10.15789/1563-0625-TMA-3153

Jurkat. С помощью репортерного анализа мы показали, что активность промотора гена *SLAMF1*, содержащего минорный вариант rs2295613(A), повышается в клетках линии МТ-2 и снижается в Jurkat. Основываясь на анализе транскриптомов этих клеточных линий, мы предполагаем, что такой дифференциальный эффект протективного минорного варианта rs2295613(A) на активность промотора может быть опосредован дифференциальным связыванием факторов транскрипции: активирующего гетеродимера MYC/MAX в клетках МТ-2 и репрессорного MAX/MXD4 в клетках Jurkat. При этом и повышение экспрессии гена *SLAMF1* в регуляторных Т-клетках, и снижение ее в Т-хелперах будут отражаться на патогенезе СКВ в одном направлении, уменьшая эффективность передачи активирующего сигнала от Т-хелперов В-лимфоцитам и приводя к ослаблению аутореактивности последних. Таким образом, мы предлагаем молекулярный механизм, опосредующий защитную роль минорного аллеля rs2295613(A) по отношению к развитию СКВ.

Ключевые слова: регуляция транскрипции, *SLAMF1*, SNP, Т-лимфоциты, SLE

THE MINOR ALLELE rs2295613(A), PROTECTIVE AGAINST SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS, MAKES A DIFFERENTIAL CONTRIBUTION TO THE ACTIVITY OF THE *SLAMF1* GENE PROMOTER IN T HELPERS AND IN REGULATORY T LYMPHOCYTES

Uvarova A.N.^a, Putlyaeva L.V.^b, Zheremyan E.A.^a, Stasevich E.M.^{a, c}, Murashko M.M.^{a, c}, Bogomolova E.A.^{a, c}, Korneev K.V.^a, Demin D.E.^a, Schwartz A.M.^d, Kuprash D.V.^{a, c}

^a Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

^b Medical Research and Education Center, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

^c Moscow Institute of Physics and Technology, Moscow, Russian Federation

^d University of Haifa, Haifa, Israel

Abstract. *SLAMF1* (CD150) is a receptor expressed on various hematopoietic cells and involved in the pathogenesis of autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus (SLE). This disorder is a chronic autoimmune inflammatory disease characterized by dysregulation of B lymphocytes, production of a large number of autoantibodies, and various abnormalities in immune regulation, such as changes in the number and functions of T helper cells and T regulatory (Treg) lymphocytes. Expression of *SLAMF1* on T helper cells and B lymphocytes is increased in patients with active SLE. Impaired interaction of *SLAMF1* receptors on T and B lymphocytes reduces the production of IL-6 and differentiation of plasmablasts in SLE. In the present work, we performed a functional analysis of single nucleotide promoter polymorphisms rs2295614(A>T) and rs2295613(G>A) of the *SLAMF1* gene in the models of T-regulatory lymphocytes (MT-2 cell line) and T helpers (Jurkat cell line). Previously, an association of the rs2295614(A)/rs2295613(G) haplotype with the risk of developing SLE was shown, and it was also demonstrated that the risk haplotype in the promoter region of the *SLAMF1* gene increases promoter activity in the Jurkat T cell line. Using reporter analysis, we have shown that the activity of the *SLAMF1* promoter containing the minor variant rs2295613(A) increases in MT-2 cells and decreases in Jurkat cells. Based on the analysis of transcriptomes of these cell lines, we suggest that such a differential effect of the protective minor rs2295613(A) variant on promoter activity may be mediated by differential binding of transcription factors: activating MYC/MAX heterodimer in MT-2 cells and repressor MAX/MXD4 in Jurkat cells. Furthermore, both the increased expression of *SLAMF1* in regulatory T cells and its decreased expression in T helper cells are likely to impact SLE pathogenesis similarly. These changes could reduce the efficiency of activating signal transmission from T helper cells to B lymphocytes, thereby weakening the autoreactive response of B lymphocytes. Thus, we propose a molecular mechanism mediating the protective role of the minor rs2295613(A) allele in the development of SLE.

Keywords: transcription regulation, *SLAMF1*, SNP, T cells, SLE

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда: грант № 14-14-01140.

Введение

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание, характеризующееся нарушением регуляции В-лимфоцитов, выработкой большого количества аутоантител, а также различными отклонениями в механизмах иммунной регуляции, таких как изменения количества и функций Т-хелперов и Т-регуляторных (Treg) лимфоцитов [1, 13]. Рецептор SLAMF1 (Signaling lymphocytic activation molecule 1) относится к семейству SLAM и играет важную роль в цитотоксичности, аутоиммунных заболеваниях, развитии лимфоцитов, выживании клеток и клеточной адгезии. Взаимодействие данных рецепторов может усиливать как активирующие, так и ингибирующие сигналы между лимфоцитами [4]. Повышенная экспрессия SLAMF1 на Т-хелперах и В-лимфоцитах наблюдается у пациентов с СКВ в активной стадии [6]. Использование антител, нарушающих взаимодействие SLAMF1-рецепторов Т- и В-лимфоцитов, снижает выработку ИЛ-6 и дифференцировку плазмобластов при СКВ.

Ранее были описаны два однонуклеотидных полиморфизма (SNP) промотора гена *SLAMF1* — rs2295614(A>T) и rs2295613(G>A), и показана ассоциация гаплотипа rs2295614(A)/rs2295613(G) с риском развития СКВ [15]. Было показано, что рискованный гаплотип в промоторной области гена *SLAMF1* повышает активность промотора в Т-клеточной линии Jurkat. В нашем исследовании мы изучили влияние аллельных вариантов rs2295614 и rs2295613, находящихся в неравновесном сцеплении, по отдельности на разных моделях Т-клеток релевантных к патогенезу СКВ — на Treg (MT-2) и Т-хелперах (Jurkat).

Материалы и методы

Оценку активности вариантов промотора гена *SLAMF1* проводили с использованием двойного люциферазного теста. Для этого ранее опубликованную область промотора гена *SLAMF1* (chr1: 160647566-160646961, hg38) [10] амплифицировали при помощи ПЦР с геномной ДНК с использованием специфических праймеров, содержащих сайты рестрикции, затем клонировали перед репортерным геном люциферазы Firefly в вектор pGL3-basic (Promega, США). Введение в последовательность промотора минорных аллелей rs2295614(T) и rs2295613(A) осуществили с использованием ПЦР-направленного мутагене-

за с перекрывающимися праймерами. Плазмиды выделяли с помощью набора Plasmid Midiprep (ЗАО «Евроген», Россия) и верифицировали секвенированием по Сэнгеру (ЦКП «Геном», Россия). Клетки линий MT-2 и Jurkat культивировали в среде RPMI 1640 (НПП «ПанЭко», Россия) с добавлением 10% FBS (Corning, США), 2 mM L-глутамина, 1 mM пирувата натрия, 100 ЕД/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина (все НПП «ПанЭко», Россия), заменимых аминокислот и 10 mM HEPES (все Gibco, США). Трансфекцию клеток проводили с использованием системы для электропорации Neon Transfection System (Thermo Scientific, США). На одну точку брали 2,5 млн клеток, добавляли к ним 5 мкг тестируемых плазмид в сочетании с 0,5 мкг контрольного вектора pRL-CMV (Promega, США), экспрессирующим люциферазу Renilla под сильным CMV-промотором. Клетки MT-2 подвергали электропорации с параметрами: один импульс напряжением 1200 В и длительностью 30 мс; Jurkat — три импульса напряжением 1350 длительностью 10 мс. Через 24 ч после трансфекции клетки лизировали с использованием набора Dual-Luciferase Reporter Assay System (Promega, США) и на люцинометре 20/20n (Turner BioSystems, США) измеряли сигнал от люцифераз Firefly и Renilla, согласно протоколу производителя. Статистический анализ данных проводили с помощью программного обеспечения GraphPad Prism (версия 10.2.1, GraphPad Software, США; www.graphpad.com). Для определения степени достоверности использовали двухфакторный тест ANOVA. Данные были получены не менее чем в пяти независимых экспериментах и представлены как среднее значение ± стандартное отклонение (SD). Статистически значимое различие идентифицировали при значении $p < 0,05$.

Для анализа дифференциальной экспрессии генов мы использовали набор транскриптомных данных, полученных Sato с соавторами [9]. Обрезку прочтений производили с использованием программы fastp 0.23.4 (<https://github.com/OpenGene/fastp>), псевдовыравнивание нуклеотидных последовательностей производили с помощью программы kallisto 0.50.1 (<https://pachterlab.github.io/kallisto/>). Дифференциально экспрессируемые транскрипты ТФ (ETS1, ENST00000319397.7; FLI1, ENST00000696982.1; TAL1, ENST00000691006.1; MXD4, ENST00000337190.7) в клетках линий MT-2 и Jurkat идентифицировали методом sleuth, особенностью которого является подсчет экспрессии на уровне изоформ и использование оценки технической ошибки в образцах для подсчета дифференциальной экспрессии [8].

Результаты и обсуждение

Мы изучили активность вариантов промотора гена *SLAMF1* (рис. 1) в клетках линии MT-2, представляющих собой модель регуляторных Т-лимфоцитов, и в клетках Jurkat – модели Т-хелперов. Для этого репортерными конструкциями с промотором гена *SLAMF1* дикого типа, а также с измененным минорным rs2295613(A) или минорным rs2295614(T) аллелями мы трансфицировали клетки MT-2 и Jurkat, и измеряли активность промотора с помощью двойного репортерного теста. По нашим данным, введение в последовательность промотора гена *SLAMF1* минорного аллеля rs2295613(A) приводит к повышению активности промотора в клетках линии MT-2 и снижению активности в Jurkat (рис. 1). Присутствие минорного варианта полиморфизма rs2295614(T) не оказывает значимого влияния на активность промотора гена *SLAMF1* (рис. 1).

Аллель-специфическая разница активностей регуляторных элементов генов, содержащих альтернативные варианты SNP, может

быть обусловлена изменением силы связывания функционального транскрипционного фактора (ТФ) [12]. Мы предположили, что разница эффектов минорного аллеля rs2295613(A) в модели регуляторных Т-лимфоцитов и в модели Т-хелперов связана с дифференциальным участием ТФ, характерных для этих субпопуляций. Для первичного отбора потенциальных ТФ мы использовали базу данных мотивов связывания ТФ HOCOMOCOv11 (PERFECTOS-APE, <https://opera.autosome.org/perfectosape>) и коллекцию данных ChIP-seq GTRD (<https://gtrd.biouml.org/#!>). С использованием метода PERFECTOS-APE мы установили ряд ТФ, для которых связывание с регионом rs2295613 зависит от аллельного варианта. Из этого списка мы выбрали те факторы, которые, согласно данным ChIP-seq из GTRD, взаимодействуют с указанной областью. Область полиморфизма rs2295613, содержащая минорный А-аллель колокализуется с ДНК-последовательностью E-box (CANNTG), с которой связываются димеризующиеся белки с

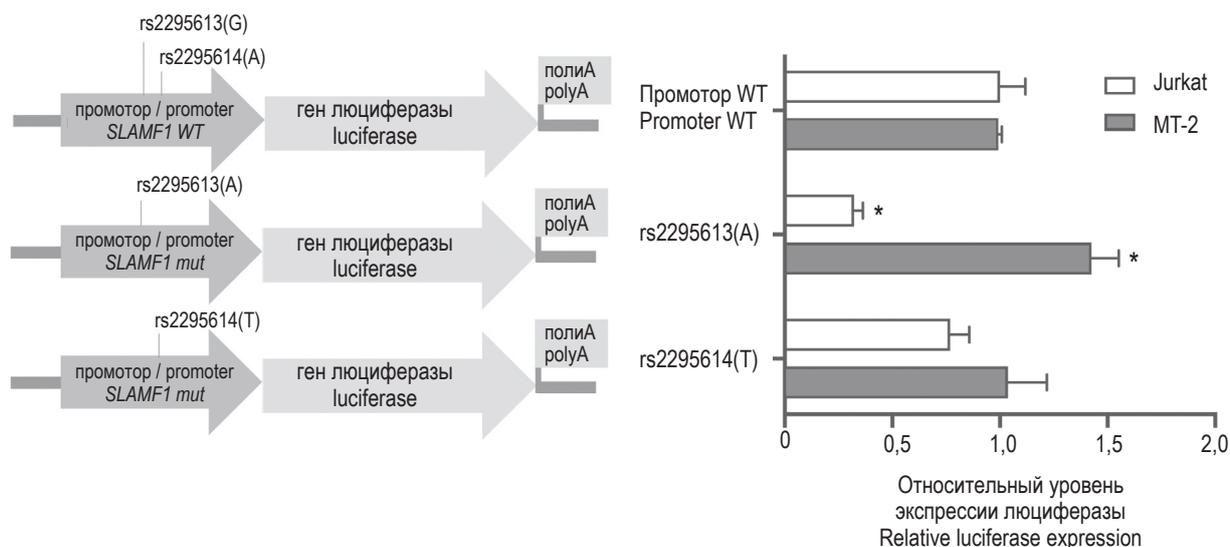


Рисунок 1. Минорный аллель rs2295613(A) повышает активность промотора гена *SLAMF1* в модели регуляторных Т-лимфоцитов (MT-2) и снижает в модели Т-хелперов (Jurkat)

Примечание. Слева: варианты промотора гена *SLAMF1*: дикий тип (WT), содержащий мажорные аллели rs2295613(G)/rs2295614(A); мутированные (mut) с минорным rs2295613(A) или минорным rs2295614(T) были клонированы перед геном люциферазы в вектор pGL3-basic. Справа: уровень активности репортерной люциферазы в клетках линий Jurkat, MT-2 нормализованный на активность люциферазы внутреннего контроля. На графике представлены результаты не менее 5 экспериментов в виде средних значений \pm SD. * – $p < 0,05$ – достоверное различие от промотора дикого типа (WT), 2-way ANOVA.

Figure 1. The minor allele rs2295613(A) increases *SLAMF1* promoter activity in the Treg cell model (MT-2) and decreases it in the T helper cell model (Jurkat)

Note. Left: *SLAMF1* promoter variants: wild type (WT), containing the major alleles rs2295613(G)/rs2295614(A); and mutated (mut) variants with either minor allele rs2295613(A) or rs2295614(T) were cloned upstream of a luciferase gene in the pGL3-basic vector. Right: reporter luciferase activity levels in Jurkat and MT-2 cell lines normalized to the internal control luciferase activity. The graph shows the results of at least five experiments as mean values \pm SD. *, $p < 0.05$, statistically significant difference from the wild-type (WT) promoter, 2-way ANOVA.

А (A)

ТФ TF	Лого-диаграмма Logo	p-value rs2295613(G)	p-value rs2295613(A)	Влияние А-аллеля на связывание ТФ A-allele effect
ETS1		0,004783	0,032067	снижение / down
FLI1		0,018751	0,085088	снижение / down
MAX		0,002299	0,000282	повышение / up
MYC		0,001220	0,000106	повышение / up
TAL1		0,002936	0,000483	повышение / up
GGGGC ^A CATGTTTCTG		Область промотора SLAMF1 вокруг rs2295613 SLAMF1 promoter region around rs2295613		

Б (B)

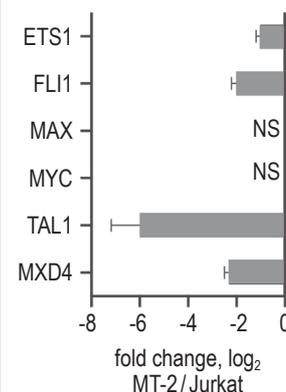


Рисунок 2. Транскрипционные факторы, которые могут влиять на активность промотора гена *SLAMF1* в зависимости от аллеля rs2295613

Примечание. А – лого-диаграммы сайтов связывания ТФ, p-value для альтернативных аллелей и эффект минорного полиморфизма были получены с помощью биоинформатического ресурса PERFECTOS-APE, версия HOCOMOCOv11 (human), серым обозначена предполагаемая полиморфная область. Выбранные ТФ связываются с областью полиморфизма rs2295613 по данным ChIP-seq, согласно базе данных GTRD. Снизу указана область промотора гена *SLAMF1*, окружающая полиморфизм rs2295613. Б – на графике показано снижение экспрессии ТФ в клеточной линии MT-2 по сравнению с клетками линии Jurkat по данным анализа дифференциальной экспрессии генов, $p < 0,001$, NS – нет дифференциальной экспрессии.

Figure 2. Transcription factors that can influence the activity of the *SLAMF1* gene promoter depending on the rs2295613 allele
Note. A, TF binding site logos, p-values for alternative alleles, and the minor polymorphism effect were obtained using the bioinformatics tool PERFECTOS-APE, HOCOMOCOv11 (human) version. The putative polymorphic region is highlighted in gray. Selected TF bind to the rs2295613 polymorphism region based on ChIP-seq data from the GTRD database. Below is the *SLAMF1* gene promoter region surrounding the rs2295613 polymorphism. B, the graph shows a decrease in TF expression in the MT-2 cell line compared to Jurkat cells based on differential gene expression analysis, with $P < 0.001$, NS indicates no differential expression.

базовым структурным мотивом спираль-петля-спираль (basic helix-loop-helix, bHLH) [7]. При этом, напротив, наличие варианта rs2295613(G) создает ДНК-последовательность GGAA/T, представляющую собой мотив узнавания ETS-домена [14]. Действительно, отобранные нами в качестве потенциальных ТФ ETS1, FLI1, MYC, MAX, TAL1 относятся к двум вышеописанным семействам и аллель-специфично связываются с областью rs2295613 (рис. 2). Для сравнения экспрессии выбранных ТФ в клеточных линиях MT-2 и Jurkat мы провели дифференциальный анализ экспрессии соответствующих белок-кодирующих транскриптов с использованием ранее опубликованных данных РНК-секвенирования [9] (подробнее в разделе Материалы и методы). По данным анализа, в клетках MT-2 и Jurkat нет дифференциальной экспрессии ТФ MYC, MAX, при этом экспрессия высоко экспрессируемых транскриптов ТФ ETS1, FLI1, TAL1 снижена в клетках линии MT-2 по сравнению с Jurkat (рис. 2).

Исходя из полученных результатов, мы предполагаем конкурентную модель взаимодействия

ТФ с областью полиморфизма. При наличии в промоторе гена *SLAMF1* мажорного аллеля rs2295613(G), вероятнее всего, с этой областью происходит связывание ТФ ETS1 в обеих клеточных линиях. Минорный аллель rs2295613(A) создает мотив связывания ТФ MAX и TAL1, для которых показана дуальная роль в регуляции активности экспрессии генов [3]. Так, например, известно, что гетеродимеры MAX с белками MXD/MNT/MGA действуют как транскрипционные репрессоры, в отличие от активирующего гетеродимера MYC/MAX [2]. По данным дифференциальной экспрессии в клетках линии MT-2 по сравнению с Jurkat снижена экспрессия основного транскрипта MXD4 (рис. 2Б), что, вероятно, приводит к преимущественной модуляции активности промотора гена *SLAMF1* гетеродимерами MYC/MAX в MT-2 и MAX/MXD4 в Jurkat.

Заключение

В представленной работе показано, что однонуклеотидная замена rs2295613 (G → A) приво-

дит к повышению активности промотора гена *SLAMF1* в модели Treg (MT-2) и к снижению активности этого промотора в модели Т-хелперов (Jurkat). Полученные данные интересны в контексте патогенеза СКВ, так как известна ассоциация мажорного аллеля rs2295613(G) с развитием этого заболевания, экспрессия рецептора *SLAMF1* повышена у пациентов в активной стадии СКВ, а также показано, что *SLAMF1* участвует в взаимодействии Т- и В-лимфоцитов [5, 6]. В свою очередь на развитие СКВ значительно влияет дисбаланс пролиферации субпопуляций Т-хелперов и Treg [11]. Мы предполагаем, что рискованный мажорный вариант rs2295613(G) в промоторе гена *SLAMF1* может опосредовать более высокую эффективность передачи активирующего сигнала от Т-хелперов к В-лимфоцитам по

сравнению с минорным вариантом rs2295613(A), приводя к усилению аутореактивности последних. Напротив, повышение уровня экспрессии *SLAMF1* при rs2295613(A) в Treg может приводить к подавлению иммунного ответа при СКВ. Полученные данные согласуются с тем фактом, что носители минорного аллеля rs2295613(A) менее восприимчивы к СКВ по сравнению с носителями мажорного аллеля. Основываясь на данных биоинформатического анализа, мы предполагаем, что тканеспецифическая разница в активности промотора гена *SLAMF1*, содержащего rs2295613(A), может быть опосредована связыванием активирующего гетеродимера MYC/MAX в клетках MT-2 и репрессорного MAX/MXD4 в клетках Jurkat.

Список литературы / References

1. Alvarado-Sánchez B., Hernández-Castro B., Portales-Pérez D., Baranda L., Layseca-Espinosa E., Abud-Mendoza C., Cubillas-Tejeda A.C., González-Amaro R. Regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Autoimmun.*, 2006, Vol. 27, no. 2, pp. 110-118.
2. Carroll P.A., Freie B.W., Mathsyaraja H., Eisenman, R.N. The MYC transcription factor network: balancing metabolism, proliferation and oncogenesis. *Front. Med.*, 2018, Vol. 12, pp. 412-425.
3. Correia N.C., Arcangeli M.L., Pflumio F., Barata J.T. Stem Cell Leukemia: how a TALEnted actor can go awry on the hematopoietic stage. *Leukemia*, 2016, Vol. 30, no. 10, pp. 1968-1978.
4. Farhangnia P., Ghomi S.M., Mollazadehghomi S., Nickho H., Akbarpour M., Delbandi A.A. SLAM-family receptors come of age as a potential molecular target in cancer immunotherapy. *Front. Immunol.*, 2023, Vol. 14, 1174138. doi: 10.3389/fimmu.2023.1174138.
5. Karampetsou M.P., Comte D., Suárez-Fueyo A., Katsuyama E., Yoshida N., Kono M., Kyttaris V.C., Tsokos G.C. Signaling lymphocytic activation molecule family member 1 engagement inhibits T cell–B cell interaction and diminishes interleukin-6 production and plasmablast differentiation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.*, 2019, Vol. 71, no. 1, pp. 99-108.
6. Linan-Rico L., Hernandez-Castro B., Doniz-Padilla L., Portillo-Salazar H., Baranda L., Cruz-Munoz M.E., González-Amaro R. Analysis of expression and function of the co-stimulatory receptor *SLAMF1* in immune cells from patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Lupus*, 2015, Vol. 24, no. 11, pp. 1184-1190.
7. Link J.M., Hurlin P.J. The activities of MYC, MNT and the MAX-interactome in lymphocyte proliferation and oncogenesis. *Biochim. Biophys. Acta*, 2015, Vol. 1849, no. 5, pp. 554-562.
8. Pimentel H., Bray N.L., Puente S., Melsted P., Pachter L. Differential analysis of RNA-seq incorporating quantification uncertainty. *Nat. Methods*, 2017, Vol. 14, no. 7, pp. 687-690.
9. Sato Y., Osada E., Manome Y. Non-canonical NFκB signaling endows suppressive function through FOXP3-dependent regulatory T cell program. *Heliyon*, 2023, Vol. 9, no. 12, e22911. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e22911.
10. Schwartz A.M., Putlyayeva L.V., Covich M., Klepikova A.V., Akulich K.A., Vorontsov I.E., Korneev K.V., Dmitriev S.E., Polanovsky O.L., Sidorenko S.P., Kulakovskiy I.V. Early B-cell factor 1 (EBF1) is critical for transcriptional control of *SLAMF1* gene in human B cells. *Biochim. Biophys. Acta*, 2016, Vol. 1859, no. 10, pp. 1259-1268.
11. Tsai Y.G., Liao P.F., Hsiao K.H., Wu H.M., Lin C.Y., Yang K.D. Pathogenesis and novel therapeutics of regulatory T cell subsets and interleukin-2 therapy in systemic lupus erythematosus. *Front. Immunol.*, 2023, Vol. 14, 1230264. doi: 10.3389/fimmu.2023.1230264.
12. Uvarova A.N., Zheremyan E.A., Ustiugova A.S., Murashko M.M., Bogomolova E.A., Demin D.E., Stasevich E.M., Kuprash D.V., Korneev K.V. Autoimmunity-Associated SNP rs3024505 Disrupts STAT3 Binding in B Cells, Leading to IL10 Dysregulation. *Int. J. Mol. Sci.*, 2024, Vol. 25, no. 18, 10196. doi: 10.3390/ijms251810196.
13. Wakeland E.K., Liu K., Graham R.R., Behrens T.W. Delineating the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Immunity*, 2001, Vol. 15, no. 3, pp. 397-408.

14. Yang Y., Han X., Sun L., Shao F., Yin Y., Zhang W. ETS Transcription factors in immune cells and immune-related diseases. *Int. J. Mol. Sci.*, 2024, Vol. 25, no. 18, 10004. doi: 10.3390/ijms251810004.
15. You Y., Wang Z., Deng G.H., Liu Y., Hao F. Detection and functional evaluation of 262A/T and 188A/G polymorphisms of SLAM gene in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 2010, Vol. 37, no. 11, pp. 2268-2272.

Авторы:

Уварова А.Н. — к.б.н., младший научный сотрудник лаборатории передачи внутриклеточных сигналов в норме и патологии ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта Российской академии наук», Москва, Россия

Путляева Л.В. — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной эндокринологии, Центр регенеративной медицины, Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Жеремян Э.А. — младший научный сотрудник лаборатории передачи внутриклеточных сигналов в норме и патологии ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта Российской академии наук», Москва, Россия

Стасевич Е.М. — младший научный сотрудник лаборатории передачи внутриклеточных сигналов в норме и патологии ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта Российской академии наук»; аспирант ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)», Москва, Россия

Мурашко М.М. — младший научный сотрудник лаборатории передачи внутриклеточных сигналов в норме и патологии ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта Российской академии наук»; аспирант ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)», Москва, Россия

Богомолова Э.А. — старший лаборант лаборатории передачи внутриклеточных сигналов в норме и патологии ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта Российской академии наук»; аспирант ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)», Москва, Россия

Корнеев К.В. — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории передачи внутриклеточных сигналов в норме и патологии ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта Российской академии наук», Москва, Россия

Демин Д.Э. — к.б.н., младший научный сотрудник лаборатории передачи внутриклеточных сигналов в норме и патологии ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта Российской академии наук», Москва, Россия

Authors:

Uvarova A.N., PhD (Biology), Junior Researcher, Laboratory of Intracellular Signaling in Health and Disease, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Putlyeva L. V., PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Endocrinology, Center of Regenerative Medicine, Medical Research and Education Center, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Zheremyan E.A., Junior Researcher, Laboratory of Intracellular Signaling in Health and Disease, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Stasevich E.M., Junior Researcher, Laboratory of Intracellular Signaling in Health and Disease, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences; PhD Student, Moscow Institute of Physics and Technology, Moscow, Russian Federation

Murashko M.M., Junior Researcher, Laboratory of Intracellular Signaling in Health and Disease, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences; PhD Student, Moscow Institute of Physics and Technology, Moscow, Russian Federation

Bogomolova E.A., Senior Laboratory Associate, Laboratories for the Transmission of Intracellular Signals in Normal and Pathological Conditions, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences; Postgraduate Student, Moscow Institute of Physics and Technology, Moscow, Russian Federation

Korneev K.V., PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Intracellular Signaling in Health and Disease, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Demin D.E., PhD (Biology), Junior Researcher, Laboratory of Intracellular Signaling in Health and Disease, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Шварц А.М. — к.б.н., научный сотрудник кафедры биологии человека, Хайфский университет, Хайфа, Израиль

Schwartz A.M., PhD (Biology), Researcher, Department of Human Biology, University of Haifa, Haifa, Israel

Купраш Д.В. — д.б.н., профессор, член-корр. РАН, главный научный сотрудник ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта Российской академии наук»; профессор ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)», Москва, Россия

Kuprash D.V., PhD, MD (Biology), Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Head, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences; Professor, Moscow Institute of Physics and Technology, Moscow, Russian Federation

Поступила 26.11.2024
Отправлена на доработку 02.12.2024
Принята к печати 23.03.2025

Received 26.11.2024
Revision received 02.12.2024
Accepted 23.03.2025

ПОВТОРНОЕ ЗАРАЖЕНИЕ ВАРИАНТАМИ ВИРУСА SARS-CoV-2: К ВОПРОСУ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГИБРИДНОГО ИММУНИТЕТА

Побожая И.А.¹, Калинина Н.М.^{2,3}, Макарова Н.В.²

¹ СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района», Санкт-Петербург, Россия

² ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Новые знания о вакцинопрофилактике дают исследователям и практикующим врачам почву для поиска путей к разгадке причин неудачных исходов заболевания и повторного заражения COVID-19, как в случаях с естественным, так и с гибридным иммунитетом у пациентов, перенесших инфицирование вариантами вируса SARS-CoV-2. Цель – изучить влияние вакцинации на срок повторного заражения вариантами вируса SARS-CoV-2, выявить различия Ct (пороговое число циклов) между случаями первичного заражения и реинфекции COVID-19. В исследование были включены 67 пациентов, проходившие лечение в СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» в период с апреля 2020 г. по август 2023 г. в возрасте от 22 до 75 лет, которые были повторно инфицированы вирусом SARS-CoV-2. Критериями включения больных в исследование явились: подтвержденный диагноз «COVID-19» первично и повторно инфицированных вирусом SARS-CoV-2, возраст от 22 до 75 лет, наличие информации о вакцинации между первичным и повторным эпизодами заболевания новой коронавирусной инфекции. В исследование не включены беременные, пациенты с психическими, онкологическими заболеваниями и инфекциями дыхательных путей, вызванные другими респираторными вирусами. В качестве тест-системы для определения Ct (пороговое число циклов) был использован набор для выявления РНК коронавируса SARS-CoV-2 методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени «Реал-Бест РНК SARS-CoV-2» (АО «Вектор-Бест», Россия). Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием программы STATISTICA 13.0. Различия групп считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Анализ полученных данных выявил статистически значимое различие ($p < 0,05$) группы А от остальных групп В, С, D по количеству дней между первичной и повторной заболеваемостью COVID-19. В группах А, В, С, D первично перенесших вирусное заболевание Ct не имело статистически значимых отличий ($p > 0,05$). При сравнении полученных результатов в каждой группе по Ct при первичном и повторном заражении COVID-19 найдено статистически значимое отличие в группе В ($p < 0,05$). При сравнении Ct при первичном и повторном заражении группы А с

Адрес для переписки:

Побожая Ирина Андреевна
СПб ГБУЗ «Городская больница № 40
Курортного района»
197373, Россия, Санкт-Петербург,
ул. Плесецкая, 4, стр. 1, кв. 284.
Тел.: 8 (967) 433-27-03.
E-mail: i.a.pobozhaja@yandex.ru

Address for correspondence:

Irina A. Pobozhaya
St. Petersburg City Hospital No. 40
4 Plesetskaya St, Bldg 1, Apt 284
St. Petersburg
197373 Russian Federation
Phone: +7 (967) 433-27-03.
E-mail: i.a.pobozhaja@yandex.ru

Образец цитирования:

И.А. Побожая, Н.М. Калинина, Н.В. Макарова
«Повторное заражение вариантами вируса
SARS-CoV-2: к вопросу об эффективности гибридного
иммунитета» // Медицинская иммунология, 2025.
Т. 27, № 3. С. 685-692.
doi: 10.15789/1563-0625-RWS-3143

© Побожая И.А. и соавт., 2025

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

I.A. Pobozhaya, N.M. Kalinina, N.V. Makarova
“Reinfection with SARS-CoV-2 variants: The issues of hybrid
immunity efficiency”, Medical Immunology (Russia)/
Meditsinskaya Immunologiya, 2025, Vol. 27, no. 3,
pp. 685-692.
doi: 10.15789/1563-0625-RWS-3143

© Pobozhaya I.A. et al., 2025

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

DOI: 10.15789/1563-0625-RWS-3143

остальными группами статистически значимых отличий не найдено ($p > 0,05$). Вакцинопрофилактика COVID-19 – основная стратегическая задача на ближайшую перспективу, но применение для этих целей различных вакцин требует постоянного анализа со стороны медицинского сообщества.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, реинфекция, повторное заражение, вакцинопрофилактика, иммунитет

REINFECTION WITH SARS-CoV-2 VARIANTS: THE ISSUES OF HYBRID IMMUNITY EFFICIENCY

Pobozhaya I.A.^a, Kalinina N.M.^{b, c}, Makarova N.V.^b

^a St. Petersburg City Hospital No. 40, St. Petersburg, Russian Federation

^b A. Nikiforov All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

^c First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Current knowledge about vaccine prevention provides the basis for searching a way to unravel the causes of unfavorable disease outcomes and reinfection with COVID-19, both in cases with natural and hybrid immunity observed in patients infected with genetic variants of the SARS-CoV-2 virus. Our aim was study the effect of vaccination on the timing of reinfection with variant strains of the SARS-CoV-2, and to evaluate the differences in Ct values (threshold cycles in PCR test) between primary COVID-19 infection and reinfection cases. The study included 67 patients treated at the St. Petersburg City Hospital No. 40, aged 22-75 years, from April 2020 to August 2023, who were repeatedly infected with the SARS-CoV-2. The criteria for including patients in the study were as follows: a confirmed COVID-19 diagnosis in the initially and repeatedly infected persons with SARS-CoV-2 virus, age from 22 to 75 years, availability of vaccination data between the primary and repeated episodes of the new coronavirus infection. The study did not include pregnant women, patients with mental disorders, cancer, and respiratory infections caused by other respiratory viruses. As a test system for determining Ct values (threshold number of PCR cycles), we used a diagnostic real-time PCR kit for detecting SARS-CoV-2 coronavirus RNA (RealBest RNA SARS-CoV-2, Vector-Best JSC, Russia). Statistical evaluation was carried out using the STATISTICA 13.0 program. The group differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. Analysis of the data obtained revealed a statistically significant difference between ($p < 0.05$) group A and other groups (B, C, D) in the number of days between the primary and repeated incidence of COVID-19. In the groups A, B, C, D who had a primary viral infection, the Ct levels had no statistically significant differences ($p > 0.05$). When comparing the results obtained in each group for Ct during primary disease and reinfection with COVID-19, a statistically significant difference was found in group B ($p < 0.05$). When comparing Ct values during primary and reinfection between group A and other groups, no statistically significant differences were found ($p > 0.05$). Vaccine prevention is the main strategic task for the near future, but the use of various vaccines for these purposes requires continuous analysis by the medical community.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, reinfection, vaccine prevention, immunity

Введение

После того как было опубликовано масштабное исследование о неблагоприятных эффектах от вакцинации против COVID-19, обсуждения о применении прививок приняли еще большие масштабы.

Faksova K. и соавт. провели многоцентровое когортное исследование, в котором приняли участие 99 млн вакцинированных людей. Проведенный анализ полученных данных подтвердил риск

развития миокардита, перикардита, синдрома Гийена–Барре и тромбоза венозных синусов головного мозга [9].

Формирование популяционного иммунитета к SARS-CoV-2, как метода борьбы с пандемией COVID-19, послужило основной идеей для запуска проекта «Глобальная безопасность вакцин от COVID-19» (GCoVS), инициированного в 2021 г. многонациональной Глобальной сетью данных о вакцинах (GVDN). Проект позволяет оценить

показатели вакцинации и масштабы вакцинопрофилактики в стране, включенной в проект, с учетом численности населения.

По состоянию на 09.04.2024 70,6% населения мира получили хотя бы одну дозу вакцины против COVID-19, 13,57 млрд доз были введены во всем мире, 32,7% людей в странах с низким уровнем дохода получили по крайней мере одну дозу вакцины [8].

Только массовая вакцинация способна сформировать популяционный иммунитет для защиты населения от различных инфекционных заболеваний. В России первый пик максимального числа ежедневного введения доз вакцин уже был достигнут 16.08.2021, второй – 21.11.2021 с последующим снижением – последние данные представлены по состоянию на 24.09.2023 [8].

Ответ вирусу SARS-CoV-2 заключается не только в формировании популяционного иммунитета, но и в особенностях реагирования иммунной системы человека при встрече с патогеном. Индивидуальная способность организма к нейтрализации чужеродного агента находится в прямой зависимости от вирулентности возбудителя инфекции и состояния иммунной системы человека. Ведущую роль в борьбе с возбудителями вирусных инфекций выполняет иммунная система. Наряду с врожденным иммунитетом в работу включается адаптивный иммунитет, главным представителем которого являются лимфоциты (в случаях вирусного заболевания – цитотоксические Т-лимфоциты) [2].

Vuazrova M. и соавт. подняли вопрос о сборе информации об иммунологической памяти после перенесенного заболевания у пациентов, инфицированных вариантами вируса SARS-CoV-2. По мнению исследователей, возможность повторного заражения, а также эффективность разрабатываемых в настоящее время вакцин от COVID-19 во многом будут зависеть от качества и длительности иммунологической памяти у пациентов. Для понимания процесса развития гуморального иммунитета они проанализировали генерацию плазмобластов и вирус-рецептор-связывающих доменов (RBD)-специфических клеток памяти В (Vmem) у пациентов во время острой фазы COVID-19. По результатам исследования было показано, что специфичные для SARS-CoV-2 клетки Vmem генерируются во время острой фазы COVID-19 [5].

Костинов М.П. и соавт. сообщают, что в процессе изучения реакций иммунной системы на проникновение вируса SARS-CoV-2 летучих мышей и человека было выявлено несколько принципиальных отличий. Одно из них заключается в том, что летучие мыши *Pteropus alecto*

имеют конститутивную экспрессию нескольких важных генов, ответственных за продукцию интерферона. Как следствие – отсутствие быстрого реагирования на коронавирус у человека, возможность беспрепятственного размножения вируса в организме индивидуума. Вторым отличием иммунной системы летучих мышей от человека является наличие механизма, который может ограничить провосполительную реакцию при коронавирусной инфекции. Специфические механизмы адаптивного иммунного ответа начинают играть заметную роль только через 96 часов после инфицирования, максимальная ответная реакция развивается лишь через 7-14 суток [2].

Cameron M.J. и соавт. сообщают, что пациенты с тяжелой коронавирусной инфекцией не имели перехода от гиперактивного врожденного иммунного ответа к адаптивному иммунному ответу [6]. При этом пациенты, у которых заболевание протекало в легкой форме, демонстрировали выраженный иммунный ответ. Thevarajan I. и соавт. к 7-му дню болезни отмечали повышение IgG и IgM со стойким повышением к 20-му дню. Также авторы наблюдали высокий титр активированных CD8, CD4 Т-клеток, Т-фолликулярных хелперных клеток. Совокупность показателей гуморального и клеточного иммунитета способствовало более быстрому выздоровлению пациентов [12].

Suleyman G. и соавт. сообщают, что естественный и гибридный иммунитет обеспечивают защиту организма от повторного заражения SARS-CoV-2 и госпитализации. Однако гибридный иммунитет обеспечивает более сильную защиту от симптоматического заболевания и развития критического состояния и связан с более длительным временем до повторного заражения [11].

Altarawneh H.N. и соавт. обнаружили, что гибридный иммунитет, обеспечивающий самую сильную защиту, был математически предсказан на основе предположения, что иммунитет, полученный в результате предыдущего заражения и вакцинации, действует независимо, без синергии или дублирования [3].

Choudhary M.C. и соавт. показали, что, несмотря на все описанные выше специфические меры борьбы с коронавирусной инфекцией, реинфекция COVID-19 происходила в период от 1,5 месяца или более чем через 8 месяцев после первичного заражения. Повторное заражение связывают либо со снижением уровня антител к SARS-CoV-2, либо с появлением мутаций вируса способного к ускользанию от иммунной системы организма [7].

Количество реинфекций существенно возросло от периода циркуляции варианта Дельта (2,7%) до периода циркуляции штамма Омикрон (28,8%). Увеличивался процент реинфекций среди госпитализированных больных, связанных с COVID-19 (с 1,9% (Дельта) до 17% (Омикрон) и смертности с 1,2% (Дельта) и 12,3% (Омикрон)) [10].

Зуев В. описывает 6 доказанных побочных эффектов вакцин: утяжеление заболевания после прививок: «Антителозависимое усиление инфекции» (ADE); утяжеление заболевания за счет иммунной памяти – «феномен антигенного импринтинга»; стимуляция аутоиммунных процессов – «патогенный прайминг»; поражение сосудов мозга; тромбозы венозных синусов головного мозга – «синдром индуцированной вакцинной мимикрии COVID-19»; повреждение нейронов мозга – слабоумие [1].

Bowe В. и соавт. в процессе борьбы с пандемией COVID-19 указывают и на то, что инфекция, вызванная различными штаммами SARS-CoV-2, приводит к расширению групп риска, склонных к реинфекции и к склонности появления постковидных осложнений. Исследователи показали, что пациенты, которые имели в анамнезе повторный эпизод инфицирования SARS-CoV-2, были склонны к риску летального исхода, госпитализации и осложнений со стороны легочной, сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной систем, а также к гематологическим, диабетическим, почечным, психическим, скелетно-мышечным и неврологическим расстройствам. По мнению авторов, риски были очевидны независимо от статуса вакцинации. Утверждают, что выявлена дифференцированная связь – риск неблагоприятных последствий для здоровья возрастает по мере увеличения числа инфекций, вызванных различными штаммами SARS-CoV-2. Подчеркивают, что механизмы, лежащие в основе повышенного риска летального исхода и неблагоприятных последствий для здоровья при реинфекции, до конца не ясны [4].

Иммунный ответ организма на внедрение вирусной инфекции связан, в том числе и с желудочно-кишечным трактом, и с барьерными функциями верхних дыхательных путей – бесконтрольный или излишний (не по показаниям) прием антибактериальных препаратов вносил дисбаланс в микробиом респираторного и желудочно-кишечного трактов, что влечет за собой снижение защитных функций организма и торможение реакции иммунной системы организма.

Специфическая профилактика коронавирусной инфекции, связанная с проведением вакцинопрофилактики, имеет свои особенности. У ча-

сти пациентов план вакцинации был нарушен по причине инфицирования новым штаммом SARS-CoV-2, после выздоровления по прошествии 6 месяцев график вакцинации возобновлялся. Каким образом это повлияло на состояние здоровья и отдаленные последствия еще предстоит выяснить, учитывая полученные совокупные данные об осложнениях при вакцинации и рисках после первично перенесенного заболевания, а также в случае реинфекции COVID-19.

Цель настоящей работы – изучить вопрос эффективности вакцинопрофилактики и ее влияние на сроки повторного заражения, а также вирусную нагрузку у пациентов с первично перенесенной инфекцией и в случаях реинфекции COVID-19.

Материалы и методы

В исследование были включены 67 пациентов, проходившие лечение в СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» в возрасте 22-75 лет в период с апреля 2020 г. по август 2023 г., которые были повторно инфицированы вирусом SARS-CoV-2, что подтверждено результатами тестирования методом ПЦР не позднее, чем на 3-и сутки от начала проявления симптомов заболевания. Средний возраст больных составил $47,6 \pm 1,8$ года. Среди них 22 мужчины и 45 женщин. Из них в группу А вошли 24 человека, ранее не вакцинированных против новой коронавирусной инфекции вакциной «Спутник V – Гам-КОВИД-Вак» или «Спутник Лайт» в период от первично перенесенной инфекции до повторного заражения. В группу В вошли 33 человека, которые получили одну законченную вакцинацию: две дозы вакцины «Спутник V – Гам-КОВИД-Вак» или одну дозу вакцины «Спутник Лайт», более чем через 6 месяцев после перенесенного COVID-19 первично. В группу С вошли 6 человек, которые получили две законченные вакцинации: или две дозы вакцины «Спутник V – Гам-КОВИД-Вак» двукратно в соответствии с инструкцией, или были двукратно привиты вакциной «Спутник Лайт», или две дозы вакцины «Спутник V – Гам-КОВИД-Вак» и одну дозу вакцины «Спутник Лайт» более чем через 6 месяцев после перенесенного COVID-19 первично. В группу D вошли 4 пациента, которые получили одну законченную вакцинацию: две дозы вакцины «Спутник V – Гам-КОВИД-Вак» или одну дозу вакцины «Спутник Лайт» менее чем через 6 месяцев после перенесенного COVID-19 первично.

В качестве тест-системы для определения Ct (пороговое число циклов) был использован набор для выявления РНК коронавируса

SARS-CoV-2 методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени «РеалБест РНК SARS-CoV-2» (АО «Вектор-Бест», Россия) предназначенный для качественного определения РНК коронавируса SARS-CoV-2 в клинических образцах (мазки со слизистой носа и задней стенки глотки, мокрота, бронхоальвеолярный лаваж) методом, основанным на обратной транскрипции вирусной РНК с последующей амплификацией кДНК в полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) с гибридационно-флуоресцентной детекцией продуктов ПЦР в режиме реального времени. Этап экстракции нуклеиновых кислот выполнен на процессоре магнитных частиц KingFisher Flex (Thermo Fisher Scientific, США). Детекция и учет результатов проведены на термоциклере для амплификации нуклеиновых кислот C1000 Touch с реакционным оптическим модулем CFX96 (Bio-Rad, США) с детекцией флуоресценции в режиме реального времени планшетного типа (с каналами детекции: FAM, ROX).

Критериями включения больных в исследования явились: подтвержденный диагноз COVID-19 первично и повторно инфицированных вирусом SARS-CoV-2, возраст от 22 до 75 лет, наличие информации о вакцинации между первичным и повторным эпизодами заболевания новой коронавирусной инфекции. В исследование не включены беременные, пациенты с психическими, онкологическими заболеваниями и инфекциями дыхательных путей, вызванные другими респираторными вирусами.

Молекулярно-генетические исследования проведены в лаборатории микробиологии и молекулярно-биологических методов исследования СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» (ранее – Вирусологический центр специализированной централизованной бактериологической лаборатории СПб ГБУЗ «Городская больница № 40»).

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием программы STATISTICA 13.0 для оценки показателей, которые не подчинялись нормальному закону распределения в качестве основного рангового критерия использовался критерий Краскела–Уоллиса. При попарном сравнении результатов в группах А, В, С, D использовали критерии Вилкоксона и Манна–Уитни. Различия групп считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных данных выявил статистически значимое различие группы А от остальных групп В, С, D по количеству дней

между первичной и повторной заболеваемостью COVID-19 (рис. 1).

Пациенты группы А, не вакцинированные против новой коронавирусной инфекции вакциной «Спутник V – Гам-КОВИД-Вак» или «Спутник Лайт» в период от первично перенесенной инфекции до повторного заражения, имели эпизод реинфекции COVID-19 – в среднем через 232,0 (156,0–388,5) дня, пациенты группы В – в среднем через 481,0 (431,0–623,0) дня, пациенты группы С – в среднем через 596,5 (413,0–828,0) дня, пациенты группы D – в среднем через 542,0 (477,5–600,5) дня.

Полученные данные не подчиняются нормальному закону распределения, поэтому для сравнения полученных данных использовали в качестве основного рангового критерия Краскела–Уоллиса. Показатели группы А статистически значимо отличаются от показателей группы В ($p = 0,003$), показателей группы С ($p = 0,000$) и показателей группы D ($p = 0,001$).

При анализе полученных данных в группах А, В, С, D, первично перенесших вирусное заболевание, St не имело статистически значимых отличий (критерий Краскела–Уоллиса, $p = 0,47$).

В группах А, В, С, D, повторно перенесших вирусное заболевание, St не имело статистически значимых отличий (критерий Краскела–Уоллиса, $p = 0,92$) (рис. 2).

В группе А пороговое число циклов в случае первичного инфицирования вирусом SARS-CoV-2 составило 27,5 (21,5–32,5), в группе В 23,0 (21,0–28,0), в группе С 27,0 (23,0–33,0), в группе D 23,5 (22,0–27,0). Полученные результаты St в случаях первичного и повторного заражения COVID-19 не подчиняются нормальному закону распределения, поэтому для сравнения полученных данных в качестве основного использовали ранговый критерий Краскела–Уоллиса.

При сравнении полученных результатов в каждой группе по St при первичном и повторном заражении COVID-19 найдено статистически значимое отличие в группе В (табл. 1). Для сравнения использованы парный T-критерий Стьюдента ($p = 0,028$) и непараметрический критерий Вилкоксона ($p = 0,029$).

При сравнении St при первичном и повторном заражении пациентов группы А с остальными группами статистически значимых отличий не найдено ($p > 0,05$). Использовали критерий Манна–Уитни (с коррекцией непрерывности).

Согласно полученным данным вакцинопрофилактика играла существенную роль в случае повторного заражения вариантами вируса SARS-CoV-2. Реинфекция COVID-19 происходила не в период от 1,5 до 8 месяцев, а в гораздо

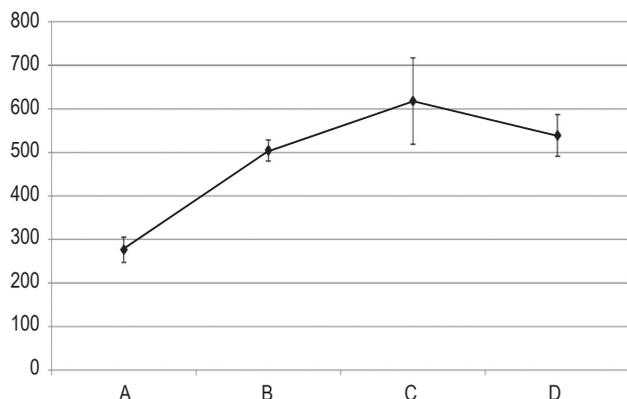
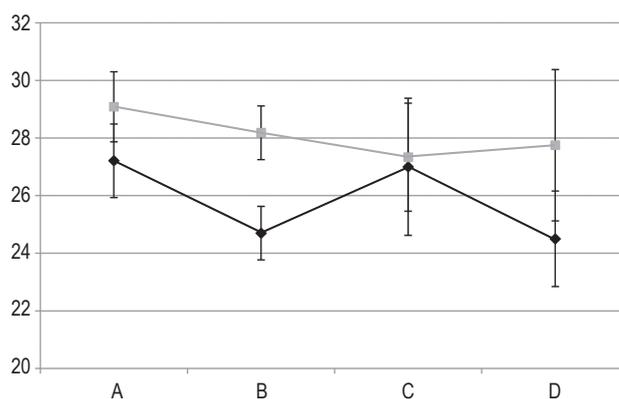


Рисунок 1. Количество дней между первичным и повторным заражением COVID-19

Примечание. На рисунке приведены средние значения и стандартные ошибки средних (далее приведены медианы и интерквартильный размах).

Figure 1. Number of days between initial and reinfection with COVID-19

Note. The figure shows the means and standard errors of the means (the following are medians and interquartile ranges).



—◆— Ct при первичном заражении COVID-19
Ct at primary infection with COVID-19
—■— Ct при повторном заражении COVID-19
Ct for reinfection with COVID-19

Рисунок 2. Ct при первичном и повторном заражении COVID-19

Примечание. См. примечание к рисунку 1.

Figure 2. Ct for primary and reinfection with COVID-19

Note. As for Figure 1.

ТАБЛИЦА 1. ПОРОГОВОЕ ЧИСЛО ЦИКЛОВ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ И ПОВТОРНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 В РАЗЛИЧНЫХ ГРУППАХ, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 1. THRESHOLD NUMBER OF CYCLES IN PATIENTS WITH PRIMARY AND RECURRENT COVID-19 INFECTION IN DIFFERENT GROUPS, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Показатель Indicator	Группа А Group A	Группа В Group B	Группа С Group C	Группа D Group D
	n = 24	n = 33	n = 6	n = 4
Ct при первичном заражении Ct at primary infection	27,5 (21,5-32,5)	23,0 (21,0-28,0)	27,0 (23,0-33,0)	23,5 (22,0-27,0)
Ct при повторном заражении Ct upon reinfection	31,0 (23,0-34,5)	28,0 (24,0-31,0)	26,5 (23,0-32,0)	26,5 (24,0-31,5)
Парный Т-критерий Стьюдента Paired Student's T-test	0,259	0,028*	0,904	0,268
Ранговый критерий Вилкоксона Wilcoxon signed rank test	0,255	0,029*	0,893	0,201

Примечание. * – значимый уровень достоверности (p < 0,05).

Note. *, a significant level of confidence (p < 0.05).

более поздние сроки, когда вирус успевал существенно мутировать и, как следствие, ускользать от гибридного иммунитета. Пациенты группы В, которые получили одну законченную вакцинацию: две дозы вакцины «Спутник V – Гам-КОВИД-Вак» или одну дозу вакцины «Спутник Лайт» более чем через 6 месяцев после пере-

сенного COVID-19, первично имели статистически значимые отличия по пороговому числу циклов (Ct), что не противоречит ранее полученным данным, которые говорят о более легком течении инфекции и небольшой вирусной нагрузке при сочетанной работе естественного и приобретенного в результате вакцинации иммунитета.

Выводы

Вакцинопрофилактика — основная стратегическая задача на ближайшую перспективу, но применение для этих целей различных вакцин требует постоянного анализа со стороны медицинского сообщества. Все описанные выше данные диктуют необходимость в гибких подходах к разработке модифицированных вакцин, направленных на борьбу с новыми штаммами вируса

SARS-CoV-2. Существующие механизмы защиты не дадут ожидаемого эффекта против новых вариантов вируса.

В мире продолжается дискуссия о необходимости проведения ревакцинации, так как существует мнение о возможном снижении эффективности существующих вакцин, наряду с риском побочных эффектов, а также с неадекватным иммунным ответом организма на внедрение вируса SARS-CoV-2.

Список литературы / References

1. Зуев В. 6 новых побочных для привитых и не привитых [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://dzen.ru/a/ZfWHWI0sgS3_51MA. (Дата обращения: 12.10.2024). [Zuev V. 6 new side effects for vaccinated and unvaccinated [Electronic resource]. Available at: http://dzen.ru/a/ZfWHWI0sgS3_51MA. (Date of access: October 12, 2024).
2. Костинов М.П., Свитич О.А., Маркелова Е.В. Потенциальная иммунопрофилактика COVID-19 у групп высокого риска инфицирования: временное пособие для врачей. М.: Группа МДВ, 2020. 60 с. [Kostinov M.P., Svitich O.A., Markelova E.V. Potential immunoprophylaxis of COVID-19 in high-risk groups of infection: A temporary guide for doctors]. Moscow: Gruppya MDV, 2020. 60 p.
3. Altarawneh H.N., Chemaitelly H., Ayoub H.H., Tang P., Hasan M.R., Yassine H.M., Al-Khatib H.A., Smatti M.K., Coyle P., Al-Kanaani Z., Al-Kuwari E., Jeremijenko A., Kaleeckal A.H., Latif A.N., Shaik R.M., Abdul-Rahim H.F., Nasrallah G.K., Al-Kuwari M.G., Butt A.A., Al-Romaihi H.E., Al-Thani M.H., Al-Khal A., Bertollini R., Abu-Raddad L.J. Effects of previous infection and vaccination on symptomatic omicron infections. *N. Engl. J. Med.*, 2022, Vol. 387, no. 1, pp. 21-34.
4. Bowe B., Xie Y., Al-Aly Z. Acute and postacute sequelae associated with SARS-CoV-2 reinfection. *Nat. Med.*, 2022, Vol. 28, no. 11, pp. 2398-2405.
5. Byazrova M., Yusubaliev G., Spiridonova A., Efimov G., Mazurov D., Baranov K., Baklaushev V., Filatov A. Pattern of circulating SARS-CoV-2-specific antibody-secreting and memory B-cell generation in patients with acute COVID-19. *Clin. Transl. Immunology*, 2021, Vol. 10, no. 2, e1245. doi: 10.1002/cti2.1245.
6. Cameron M.J., Bermejo-Martin J.F., Danesh A., Muller M.P., Kelvin D.J. Human immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Virus Res.*, 2008, Vol. 133, no. 1, pp. 13-19.
7. Choudhary M.C., Crain C.R., Qiu X., Hanage W., Li J.Z. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) sequence characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) persistence and reinfection. *Clin. Infect. Dis.*, 2022, Vol. 74, no. 2, pp. 237-245.
8. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations. Our World in Data. Available at: <http://ourworldindata.org/covid-vaccinations> (Date of Access: October 10, 2024).
9. Faksova K., Walsh D., Jiang Y., Griffin J., Phillips A., Gentile A., Kwong J.C., Macartney K., Naus M., Grange Z., Escolano S., Sepulveda G., Shetty A., Pillsbury A., Sullivan C., Naveed Z., Janjua N.Z., Giglio N., Perälä J., Nasreen S., Gidding H., Hovi P., Vo T., Cui F., Deng L., Cullen L., Artama M., Lu H., Clothier H.J., Batty K., Paynter J., Petousis-Harris H., Buttery J., Black S., Hviid A. COVID-19 vaccines and adverse events of special interest: A multinational Global Vaccine Data Network (GVDN) cohort study of 99 million vaccinated individuals. *Vaccine*, 2024, Vol. 42, no. 9, pp. 2200-2211.
10. Ma K.C., Dorabawila V., León T.M., Henry H., Johnson A.G., Rosenberg E., Mansfield J.A., Midgley C.M., Plumb I.D., Aiken J., Khanani Q.A., Aucho S., Bayoumi N.S., Bennett S.A., Bernu C., Chang C., Como-Sabetti K.J., Cueto K., Cunningham S., Eddy M., Falender R.A., Fleischauer A., Frank D.M., Harrington P., Hoskins M., Howsare A., Ingaiza L.M., Islam A.S., Jensen S.A., Jones J.M., Kambach G., Kanishka F., Levin Y., Masarik J.F. 3rd, Meyer S.D., Milroy L., Morris K.J., Olmstead J., Olsen N.S., Omoike E., Patel K., Pettinger A., Pike M.A., Reed I.G., Slocum E., Sutton M., Tilakaratne B.P., Vest H., Vostok J., Wang J.S., Watson-Lewis L., Wienkes H.N., Hagen M.B., Silk B.J., Scobie H.M. Trends in laboratory-confirmed SARS-CoV-2 reinfections and associated hospitalizations and deaths among adults aged ≥18 years – 18 U.S. Jurisdictions, September 2021–December 2022. *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 2023, Vol. 72, no. 25, pp. 683-689.

11. Suleyman G., Fadel R., Patel K., Shadid A.M., Stuart H.B.C., Kattula M., Janis A., Maki M., Chao S., Alangaden G., Brar I. Outcomes associated with SARS-CoV-2 reinfection in individuals with natural and hybrid immunity. *J. Infect. Public Health*, 2023, Vol. 16, no. 8, pp. 1262-1268.
12. Thevarajan I., Nguyen T.H.O., Koutsakos M., Druce J., Caly L., van de Sandt C.E., Jia X., Nicholson S., Catton M., Cowie B., Tong S.Y.C., Lewin S.R., Kedzierska K. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nat. Med.*, 2020, Vol. 26, no. 4, pp. 453-455.

Авторы:

Побожая И.А. — врач клинической лабораторной диагностики, заведующая лабораторией микробиологии и молекулярно-биологических методов исследования, СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района», Санкт-Петербург, Россия

Калинина Н.М. — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела лабораторной диагностики научно-исследовательского центра ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России; профессор кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Макарова Н.В. — к.ф.-м.н., старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела «Медицинский регистр» ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Pobozhaya I.A., Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Head, Laboratory of Microbiology and Molecular Biological Research Methods, St. Petersburg City Hospital No. 40, St. Petersburg, Russian Federation

Kalinina N.M., PhD, MD (Medicine), Professor, Chief Researcher, Department of Laboratory Diagnostics, A. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine; Professor, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

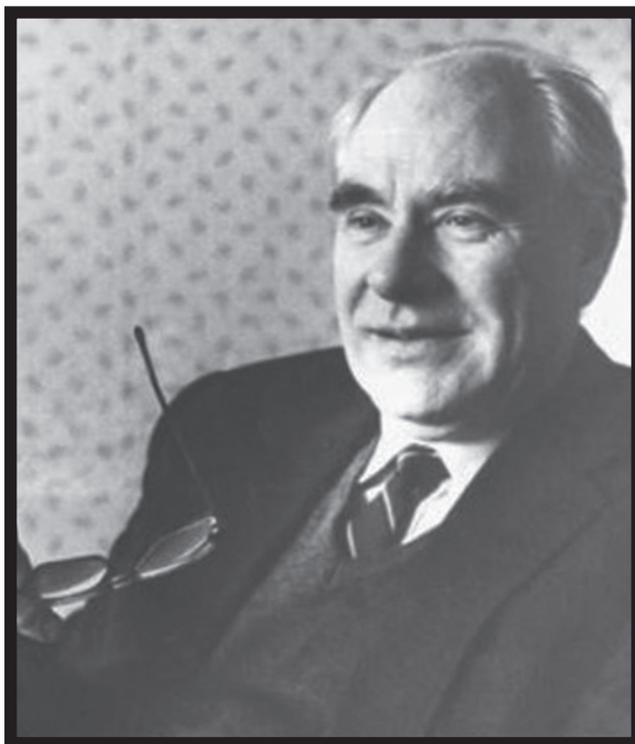
Makarova N.V., PhD (Physics and Mathematics), Senior Researcher, Research Department “Medical Registry”, A. Nikiforov All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 15.11.2024
Отправлена на доработку 19.11.2024
Принята к печати 23.03.2025

Received 15.11.2024
Revision received 19.11.2024
Accepted 23.03.2025

КИРИЛЛ ПАВЛОВИЧ КАШКИН

(10.01.1934 – 25.02.2025)



25 февраля 2025 года на 92-м году жизни скончался известный в нашей стране специалист в области фундаментальной и прикладной (лабораторной) иммунологии, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Кирилл Павлович Кашкин.

Кирилл Павлович Кашкин родился 10 января 1934 г. в Ленинграде (СССР). В связи с началом войны в 1941 г. вместе с матерью и малолетним братом был эвакуирован из Ленинграда в Костромскую область, а затем в Казань. В 1945 г. вернулся в Ленинград, где в 1957 г. с отличием окончил 1-й Ленинградский медицинский институт им. академика И.П. Павлова и поступил в аспирантуру Центрального НИИ медицинской радиологии Минздрава СССР. В 1961 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Изучение влияния физических, химических и биологических факторов на *Bacteria faecalis aequaligenes*».

В 1961-1962 гг. стажировался в Институте Пастера в Париже под руководством профессора П.Н. Грабаря, после чего был направлен в парижский Институт физико-химической биологии, где выполнял научную работу под руководством известного французского биохимика Марианны Грюнберг-Монаго, а также проводил научные исследования в Институте радиологии, основанном Марией Склодовской-Кюри.

Начиная с 1963 и по 1970 г. К.П. Кашкин руководил организованной им лабораторией радиационной иммунологии в Институте медицинской радиологии АМН СССР в г. Обнинске.

В 1969 г. защитил докторскую диссертацию на тему «Имунохимические исследования жидкостей и тканей организма в норме и при лучевых поражениях». В 1972 г. К.П. Кашкину присвоено звание профессора. С 1970 по 1979 г. К.П. Кашкин заведовал кафедрой микробиологии и медицинской микологии в Ленинградском институте усовершенствования врачей им. С.М. Кирова МЗ СССР, ректором которого он стал с 1975 г. благодаря проявленным организаторским способностям и научным достижениям.

В 1979 г. по предложению председателя Совета министров СССР К.П. Кашкин открыл и возглавил первый в нашей стране Институт иммунологии АМН СССР, руководителем которого оставался до

1983 г. При его непосредственном участии в этом институте проводились научные исследования в области биохимии антигенов в лаборатории биохимии и биофизики антигенов, которой он заведовал.

С 1983 по 1986 г. К.П. Кашкин занимал должность заместителя директора по научной работе и руководил лабораторией клеточного иммунитета Института эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи АМН СССР. С 1984 по 1985 г. К.П. Кашкин – Главный ученый секретарь Ленинградского научного центра АН СССР.

С 1986 по 1988 г. К.П. Кашкин являлся ректором московского Центрального института усовершенствования врачей МЗ СССР (ныне ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России), где создал и до 2016 г. возглавлял кафедру иммунологии.

Член-корреспондент РАМН СССР – с 1982 г., академик РАМН СССР – с 1986 г., академик РАН РФ – с 2013 г.

Академик К.П. Кашкин – видный советский и российский ученый в области инфекционной и неинфекционной иммунологии и иммунохимии. Среди его заслуг: сравнительное иммунохимическое изучение антигенного спектра клеток различных органов и тканей организма в норме и при лучевом повреждении; исследование радиорезистентности микроорганизмов, включая изучение возможности искусственного повышения радиорезистентности клеток и характеристики ее молекулярно-биохимических механизмов; изучение факторов патогенности у грибов, молекулярно-клеточных механизмов патогенеза и особенностей протективного иммунитета при микотических и бактериальных инфекциях; выяснение клеточных и гуморальных специфических и неспецифических механизмов иммунитета при этих инфекциях; разработка иммунохимической классификации тканевых антигенов и построенная на ее основе карта их распределения в органах и тканях; анализ происхождения некоторых сывороточных белков и участие иммунных и соматических клеток разных органов и тканей в биосинтезе этих белков и их катаболизме; создание высокоиммуногенных препаратов на основе липосом, несущих наряду с антигенами различные природные и специфические иммуномодуляторы.

К.П. Кашкин избирался депутатом и председателем комиссии социального обеспечения Ленинградского городского совета депутатов, заместителем председателя Ученого совета МЗ СССР, заместителем секретаря Отделения профилактической медицины АМН СССР, был членом правлений отечественных и зарубежных научных обществ, редакционных коллегий ряда научных журналов «Иммунология», «Аллергология», «Медицинская иммунология», «Инфекция и иммунитет», редактором редакционного отдела «Иммунология» издания Большой медицинской энциклопедии, экспертом Всемирной организации здравоохранения.

Под руководством К.П. Кашкина подготовлены 4 докторские и 16 кандидатских диссертаций.

К.П. Кашкин являлся автором и соавтором более 200 научных работ, включая типовой вузовский учебник, два руководства для практических врачей и несколько учебных пособий по различным вопросам общей и прикладной иммунологии и иммунохимии.

Награжден тремя правительственными медалями, почетной медалью академика И.П. Павлова, медалью профессора Н.В. Тимофеева-Рессовского, а также Почетным знаком академика В.И. Иоффе, удостоен знака «Отличник здравоохранения».

Светлая память о Кирилле Павловиче навсегда останется в наших сердцах.

Абрамова Н.Д.	663	Лукьянова С.О.	643
Агеева Е.С.	671	Макарова Н.В.	685
Адилов М.М.	541	Мальшев М.Е.	553
Артемьева О.В.	643	Масальский С.С.	613
Ахапкина И.Г.	581	Медведовская А.Д.	571
Барило А.А.	561	Мезенцева Е.А.	501
Барычева Л.Ю.	613	Мельникова А.А.	625
Башкетова Н.С.	625	Меремьянина Е.А.	663
Беленюк В.Д.	541	Микрюкова Н.В.	651
Белоглазов В.А.	671	Миличкина А.М.	625
Бетер В.С.	485	Мокроносова М.А.	581
Богомолова Э.А.	677	Молотилев Б.А.	589
Борисов А.Г.	541	Мурашко М.М.	677
Бубнова Л.Н.	519	Орлова Е.А.	589
Буданова Е.В.	663	Останкова Ю.В.	625
Буц Л.В.	625	Павлова И.Е.	519
Ганковская Л.В.	643	Перетягко О.В.	561
Горбунова А.Ю.	625	Побожая И.А.	685
Горшкова Е.А.	571	Попенко Ю.О.	671
Греченко В.В.	643	Попова А.Ю.	625
Губернаторова Е.О.	571	Прокофьев В.Ф.	531
Данилова Е.М.	625	Пронькина Т.С.	485
Демин Д.Э.	677	Путляева Л.В.	677
Долгушин И.И.	501	Рассказова Н.Д.	663
Доржиева А.Б.	657	Рейнгардт Д.Э.	625
Дрозд И.В.	625	Савченко А.А.	541
Дьяков И.Н.	663	Селедцова Г.В.	657
Егорова С.А.	625	Селедцов В.И.	657
Ежлова Е.Б.	625	Смирнова С.В.	561
Желтикова Т.М.	581	Смолкин Ю.С.	613
Жеремян Э.А.	677	Соколов С.А.	589
Жимбаева О.Б.	625	Солдатова Л.Н.	553
Загидуллина Э.Р.	485	Солдатов В.С.	553
Здзитовецкий Д.Э.	541	Стасевич Е.М.	677
Иванова А.Р.	625	Стражеско И.Д.	643
Иорданишвили А.К.	553	Таран В.В.	485
Калиберденко В.Б.	485	Топтыгина А.П.	475
Калинина Н.М.	651, 685	Тотолян Арег А.	625
Калюжная Н.О.	663	Трушина Е.Ю.	589
Козьмова Н.А.	613	Туровская А.А.	589
Коненков В.И.	531	Уварова А.Н.	677
Корнеев К.В.	677	Филимонова О.И.	581
Королева Е.Г.	531	Шварц А.М.	677
Костина Е.М.	589	Шевченко А.В.	531
Кудрявцев И.В.	541	Щемелев А.Н.	625
Кузьмич Е.В.	519	Яцков И.А.	671
Кулиева Э.Р.	485	Dolikhani M.	603
Кумельский Е.Д.	671	Hashemi Moghaddam S.A.	603
Купраш Д.В.	677	Mahdavian S.A.	603
Куропатникова Е.А.	613	Rekabi M.	603
Кушнер В.А.	485	Shakiba Maram G.	603
Левашова О.А.	589		

аллерген-специфическая иммунотерапия	614	проницаемость	672
аллерген березы	614	противоопухолевая терапия	486
аллергены	562	противоопухолевый иммунитет	658
аллергический контактный дерматит	572	псориаз	562
аллергический ринит	603	регуляция транскрипции	678
антитела	626	реинфекция	685
астма	603	рецепторы интерферонов	664
атопический дерматит	562	роение нейтрофилов	502
белок клеток Клара	590	русские	520
бронхиальная астма	590	Санкт-Петербург	626
вакцинопрофилактика	685	саркопения	644
вакциноуправляемые инфекции	626	секреторный иммуноглобулин	554
вирус гепатита А	626	сенсibilизация	562
вирусный гепатит А	626	сенсibilизация к клещам амбарного комплекса	581
внеклеточные везикулы	502	сенсibilизация к клещам домашней пыли	581
воспаление	542	серопревалентность	626
воспаление кожи	572	синдром активации тучных клеток	652
воспалительное старение	644	синдром старческой астении	644
врожденный иммунитет	664	системный мастоцитоз	652
генетические дистанции	520	специфическая иммунотерапия	603
гены цитокинов	532	СРБ	672
дендритные клетки	572	средства гигиены	554
дети	590	субпопуляционный состав	542
долголетие	644	сурфактантный белок А	590
зубочелюстные аномалии	554	тестикулярный антиген	658
иммунитет	685	тканевой модуль	475
иммунная система	486	тканерезидентные макрофаги	475
иммунные контрольные точки	486	триптаза	652
иммуопосредованные нежелательные явления	486	тучные клетки	652
инвазивные грибковые инфекции	502	фагоцитоз	502
инвазивные микозы	502	фенотип	542
ингибиторы иммунных контрольных точек	486	филогенетическое дерево	520
индуцированная мокрота	590	функциональная активность	542
карцинома LLC	658	цитокины	554, 644
когортное исследование	626	экспрессия генов	644
ксеногенная иммунизация	658	<i>A. fumigatus</i>	502
ксеногенный антиген	658	<i>Acaridae</i>	581
лейомиома	532	Arg25Pro	672
Ленинградская область	626	B1-клетки	475
миома матки	532	<i>C. albicans</i>	502
молекулярный маркер	532	COVID-19	685
моноциты	542	<i>Glycyphagidae</i>	581
мукозальный иммунитет	554	HLA-гаплотипы	520
мышинная модель	572	HLA-гены	520
население	626	IgE Bet v 1	614
нейтрофилы	502	IL-4	590
нейтрофильные внеклеточные ловушки	502	IL-6	572, 590
новая коронавирусная инфекция	672	ILC	475
общий иммуноглобулин Е	562	NKT-клетки	475
оксазолон	572	NOD-подобные рецепторы	664
онкология	658	PMN-DC	502
ортодонтическое лечение	554	<i>Pyroglyphidae</i>	581
острый панкреатит	542	RIG-подобные рецепторы	664
паттерн-распознающие рецепторы	664	SARS-CoV-2	672, 685
первичная надпочечниковая недостаточность	664	SLAMF1	678
персонализированный прогноз	532	SLE	678
пневмопротеины	590	SNP	678
побочные явления	486	Staloral	614
повторное заражение	685	T-лимфоциты	678
полиморфизм	672	TGF-β	672
полиморфизм TNF	532	TGF-β1	590
полиморфные маркеры	664	γδT-клетки	475
популяционные исследования	520		
популяционный иммунитет	626		

ИЛЛЮСТРАЦИИ К СТАТЬЕ «ОСОБЕННОСТИ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К АЛЛЕРГЕННЫМ МОЛЕКУЛАМ СИНАНТРОПНЫХ КЛЕЩЕЙ» (АВТОРЫ: ЖЕЛТИКОВА Т.М., АХАПКИНА И.Г., ФИЛИМОНОВА О.И., МОКРОНОСОВА М.А. [с. 581-588])

ILLUSTRATIONS FOR THE ARTICLE "FEATURES OF SENSITIZATION TO ALLERGENIC MOLECULES OF SYNANTHROPIC MITES" (AUTHORS: ZHELTIKOVA T.M., AKHAPKINA I.G., FILIMONOVA O.I., MOKRONOSOVA M.A. [pp. 581-588])

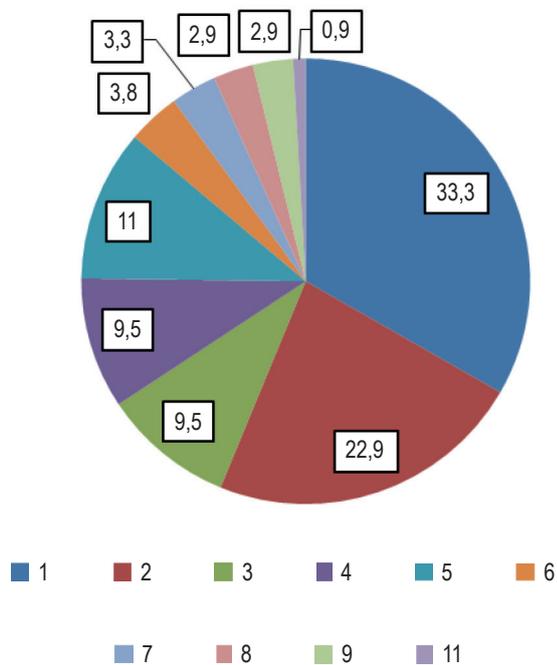


Рисунок 4. Частота выявления (%) IgE-аТ к разному количеству аллергенных молекул КДП (n = 210)

Figure 4. Frequency (%) of IgE antibodies to different amounts of allergenic HDM molecules (n = 210)

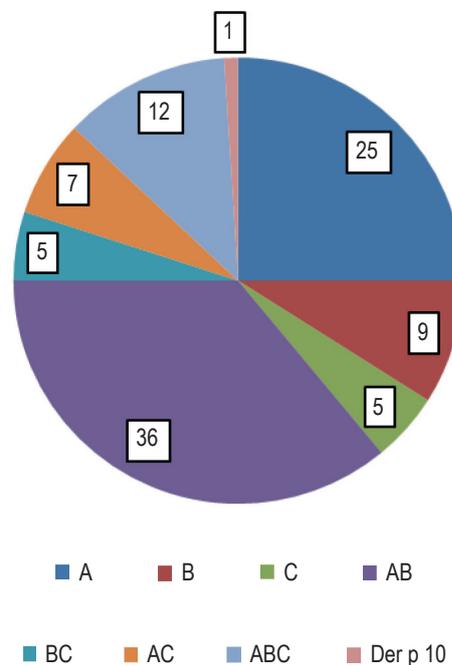


Рисунок 5. Частота выявления (%) различных профилей сенсбилизации к аллергенным молекулам КДП (n = 67)

Figure 5. Frequency (%) of different of profiles sensitization to allergenic HDM molecules (n = 67)

**ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС:
УРАЛ-ПРЕСС – 42311**

ISSN 1563-0625



9 771563 062002 >