

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

Том 28, № 1. С. 1-204

**2026**

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

# МЕДИЦИНСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ

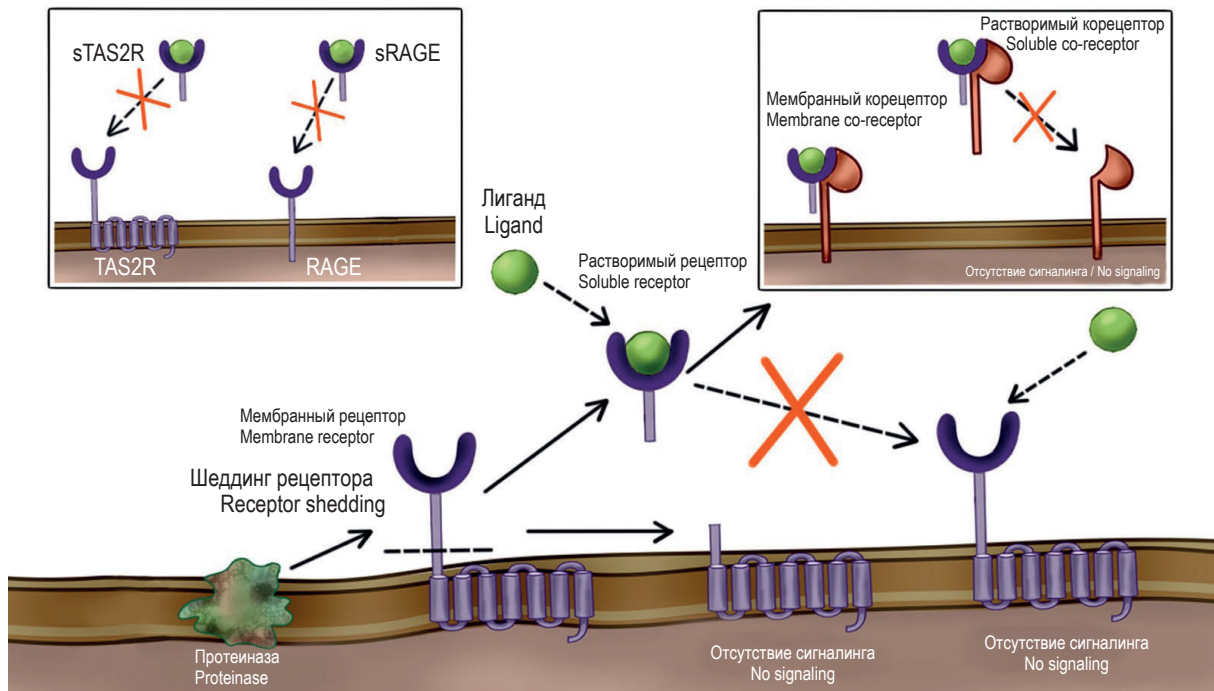


Рисунок 1. Один из основных возможных механизмов (протеолиз) образования растворимых рецепторов и их основной возможной функции (рецепторы ловушки) на примере растворимых рецепторов: sTas2R и sRAGE

Figure 1. One of the main possible mechanisms (proteolysis) of the formation of soluble receptors and their main possible function (decoy receptor) using the example of soluble receptors: sTas2R and sRAGE

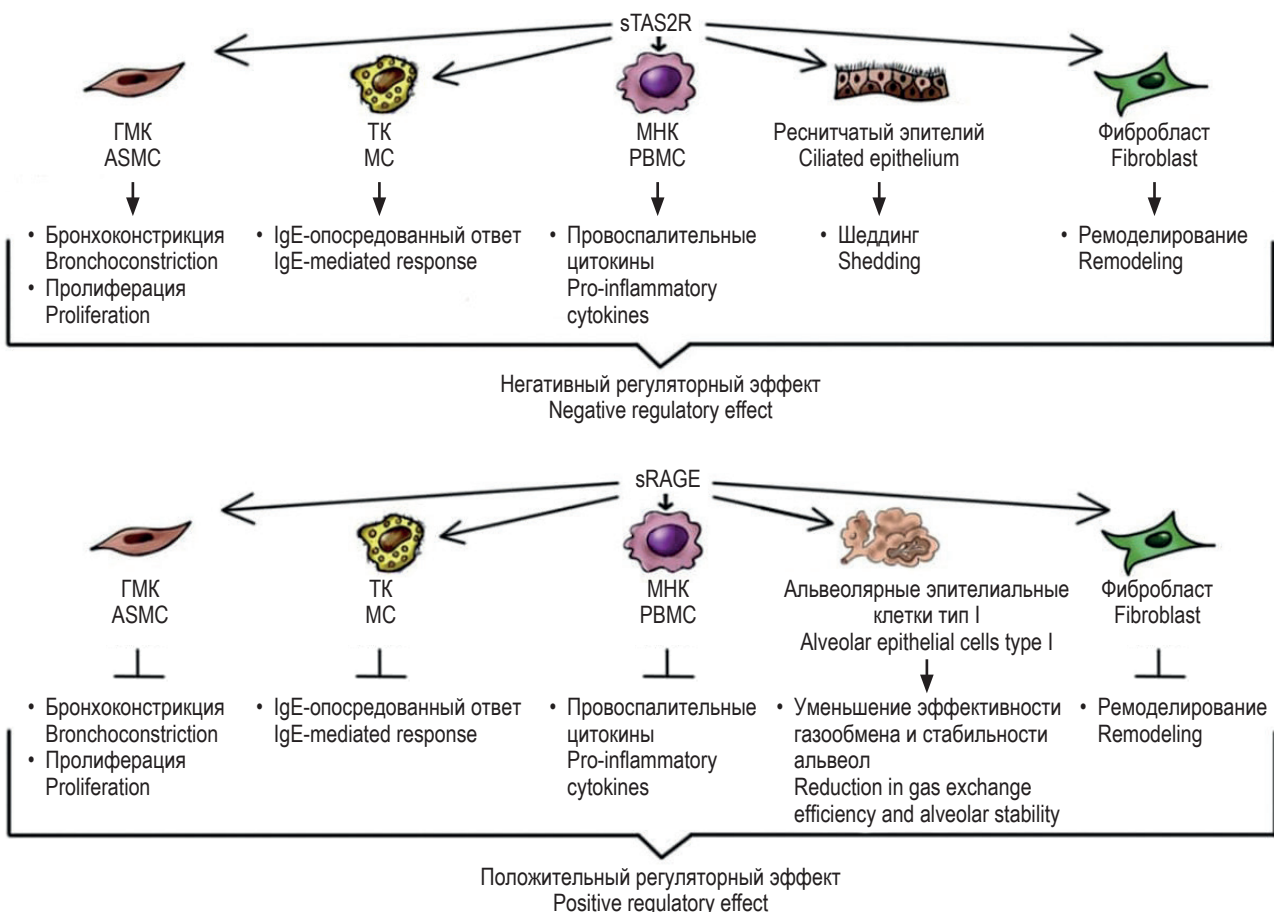


Рисунок 2. Возможные регуляторные эффекты растворимых рецепторов sTas2R и sRAGE при бронхиальной астме

Figure 2. Possible regulatory effects of soluble sTas2R and sRAGE receptors in bronchial asthma

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

# МЕДИЦИНСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ

январь-февраль

**2026, том 28**

**№ 1**

---

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

**Тотоян 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

**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@spb.aaci.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 21.01.2026 г. Формат 60 x 90 1/8. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 25,5. Тираж 2000 экз. (1-й завод – 1000 экз.) Заказ № 073

Напечатано в ООО «АРТЕМИДА».

199178, Санкт-Петербург, 8-я линия В.О., 83, корп. 1, Литер А

Тел.: (812) 950-10-99.

**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 иммуноterapiи, Новосибирск, Россия

## Редакционный совет

**Ласунская Елена** – доктор медицинских наук, профессор, Государственный университет Северной Флориды, 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

**Роггенбук 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

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

*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.*

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

---

(SPb RAACI)

**MEDICAL  
IMMUNOLOGY/  
MEDITSINSKAYA  
IMMUNOLOGIYA**

January-February

**2026, volume 28**

**No. 1**

---

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

**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, Malyi ave., Vasilevsky Island, 26, office 3.

E-mail: mail@mirmed.ru

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

Passed for printing 21.01.2026. Print format 60 x 90 1/8. Offset printing.

Printed sheets 25.5. Circulation 2000 copies. (1<sup>st</sup> 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

Потапова М.Б., Зверев В.В., Бабаев М.А., Богданова Е.А., Гринь О.О., Семенова И.Б., Меремьянина Е.А., Светич О.А. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПОВ И ЭНДОТИПОВ СЕПСИСА .....	9
Минеев В.Н., Нёма М.А., Сорокина Л.Н., Павлова А.С., Муркина Р.Г. КОНЦЕПЦИЯ РАСТВОРИМЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ .....	21

### Оригинальные статьи

Пухачева Е.Г., Бадтиев А.К., Саламова Ф.Э., Дзгоев С.Г., Купеева А.М. РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ОРГАНИЗМА ТЕПЛОКРОВНЫХ К ГИПОКСИИ В РЕАЛИЗАЦИИ ЭФФЕКТОРНЫХ ФУНКЦИЙ НЕЙТРОФИЛОВ В МОДЕЛИ АДЪЮВАНТ-ИНДУЦИРОВАННОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА.....	31
Серёжкина А.В., Бушуева О.Ю., Богомазов А.Д., Полоников А.В. ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ rs10455025 ГЕНА <i>TSLP</i> И rs11811856 ГЕНА <i>TNFSF4</i> НА РИСК РАЗВИТИЯ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У ДЕТЕЙ .....	43
Абрамова Н.Д., Калюжная Н.О., Меремьянина Е.А., Богданова Е.А., Костинов М.П., Светич О.А. ИЗМЕНЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ МОЛЕКУЛ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 .....	53
Лазарева А.М., Смирнова О.В. ОСОБЕННОСТИ РЕПОЛЯРИЗАЦИИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ РИНОСИНОСИТАМИ С КОМОРБИДНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ .....	65
Кузнецов В.Д., Козлова Я.И., Соболев А.В., Фролова Е.В., Учеваткина А.Е., Секретарева О.В., Васильева Н.В. КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ UKL-40 И NGAL У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ .....	73
Дьякова М.Е., Серебряная Н.Б., Эсмедляева Д.С., Яблонский П.К. ФЕРМЕНТЫ ПУРИНОВОГО МЕТАБОЛИЗМА И СУБПОПУЛЯЦИИ ЛИМФОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННО- ЧУВСТВИТЕЛЬНЫМ И ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫМ ИНФИЛЬТРАТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ.....	87
Магомедова Н.А., Костинов М.П., Храпунова И.А., Ленок А.В., Локтионова М.Н., Соловьева И.Л., Хамидулина А.А., Полищук В.Б., Ястребова Н.Е., Поддубиков А.А. ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ АНТИ-НВс у РАБОТНИКОВ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТНЫХ, ГЕНДЕРНЫХ И ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ КАТЕГОРИЙ .....	99
Дударев А.Н., Непша Т.А., Городецкая А.Ю., Усынин И.Ф. ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ ВО ФРАКЦИЯХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА, ИЗОЛИРОВАННЫХ С ПОМОЩЬЮ ПРОТИВОТОЧНОГО ЦЕНТРИФУГИРОВАНИЯ В ЭЛЮТРИАТОРНОМ РОТОРЕ.....	109
Гельм Ю.В., Гривцова Л.Ю., Саяпина Е.В., Семенова Н.С., Мушкарин Т.Ю., Иванов С.А., Каприн А.Д. ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕЙКОЦИТАРНЫХ ФИЛЬТРОВ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ЦИТОКИН-ИНДУЦИРОВАННЫХ КИЛЛЕРОВ.....	117
Чумачёва Ю.В., Сташкевич Д.С., Сулова Т.А., Шмелькова Д.М., Бурмистрова А.Л. МЕЖГЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ФАКТОРА TNF $\alpha$ , IL-17 И ОСТЕОПРОТЕГЕРИНА В ИММУНОПАТОГЕНЕЗЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА У РУССКОГО НАСЕЛЕНИЯ ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ .....	127
Осиков М.В., Телешева Л.Ф., Конашов А.Г., Конашов В.А., Гусев А.В., Бойко М.С., Сумеркина В.А., Миасова А.А. РОЛЬ ИЗМЕНЕНИЙ АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА КАК ФАКТОРА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА ПРИ АБДОМИНАЛЬНОМ СЕПСИСЕ .....	135

### Краткие сообщения

Гонтарев С.Н., Гонтарева И.С., Кассар Р.Р.С., Богданова А.А., Фарафонов В.Е. ЦИТОКИНОВЫЙ ОТВЕТ ПРИ ПЕРИИМПЛАНТИТАХ.....	145
--	-----

Каббани М.С., Поповская Е.В., Шашкова Е.Ю., Филиппова О.Е., Щёголева Л.С.

**ОЦЕНКА СООТНОШЕНИЯ ПРОЦЕССОВ ЛИМФОПРОЛИФЕРАЦИИ К ЛИМФОАПОПТОЗУ У МУЖЧИН С ЗАВИСИМОСТЬЮ ОТ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ НА СЕВЕРЕ РОССИИ..... 151**

Халитова Ю.А., Мякишева Ю.В., Лямин А.В., Ереценко А.А., Янченко А.В.

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА НАЛИЧИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ БЕЗ ЛАБОРАТОРНЫХ ПРИЗНАКОВ ВОСПАЛЕНИЯ..... 157**

Альпидовская О.В.

**УРОВЕНЬ SCF ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ РАЗНОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ И ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ МЕЛЬДОНИЯ..... 163**

Носырева К.К., Елисютина О.Г., Шуть Д.П., Смольников Е.В., Феденко Е.С., Болдырева М.Н.

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ГРИБКОВОЙ КОЛОНИЗАЦИИ КОЖИ У ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ И ЗДОРОВЫХ ИНДИВИДОВ..... 169**

Жиёмуратова Г.К., Арипова Т.У., Камалов З.С., Рузибакиева М.Р., Отекеева С.С., Тажиева З.У.

**ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У ДЕТЕЙ С РЕСПИРАТОРНЫМИ АЛЛЕРГОЗАМИ НА ФОНЕ АНЕМИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ В РЕГИОНЕ ПРИАРАЛЬЯ ..... 179**

Киселева Я.Ю., Шишкин А.М., Кулинич Т.М., Боженко В.К.

**СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ мРНК И ПЛАЗМИДНЫХ ВЕКТОРОВ ПРИ ТРАНСФЕКЦИИ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ..... 187**

## Случай из практики

Шестакова Н.А., Демина Д.В., Леонова М.И.

**ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ УЗЛОВАТОЙ ПОЧЕСУХИ..... 193**

**Правила для авторов ..... 200**

**Авторский указатель ..... 203**

**Предметный указатель..... 204**

## CONTENTS

### Reviews

*Potapova M.B., Zverev V.V., Babaev M.A., Bogdanova E.A., Grin O.O., Semenova I.B., Meremianina E.A., Svitich O.A.*  
**IMMUNOLOGICAL FEATURES OF SEPSIS PHENOTYPES AND ENDOTYPES** ..... 9

*Mineev V.N., Nyoma M.A., Sorokina L.N., Pavlova A.S., Murkina R.G.*  
**A CONCEPT OF SOLUBLE RECEPTORS IN BRONCHIAL ASTHMA** ..... 21

### Original articles

*Pukhaeva E.G., Badtiev A.K., Salamova F.E., Dzgoev S.G., Kupeeva A.M.*  
**THE ROLE OF GENETICALLY DETERMINED HYPOXIA RESISTANCE IN WARM-BLOODED ANIMALS RELATED TO THE NEUTROPHIL EFFECTOR FUNCTIONS IN EXPERIMENTAL ADJUVANT-INDUCED RHEUMATOID ARTHRITIS** ..... 31

*Serezhkina A.V., Bushueva O.Yu., Bogomazov A.D., Polonikov A.V.*  
**INFLUENCE OF POLYMORPHIC VARIANTS rs10455025 OF *TSLP* AND rs11811856 OF THE *TNFSF4* GENE ON THE RISK OF ATOPIC BRONCHIAL ASTHMA AND ALLERGY IN CHILDREN** ..... 43

*Abramova N.D., Kalyuzhnaya N.O., Meremianina E.A., Bogdanova E.A., Kostinov M.P., Svitich O.A.*  
**CHANGES IN THE MOLECULAR GENETIC PROFILE OF INNATE IMMUNE MOLECULES IN INDIVIDUALS WHO HAVE HAD COVID-19** ..... 53

*Lazareva A.M., Smirnova O.V.*  
**FEATURES OF THE CYTOKINE PROFILE REPOLARIZATION IN THE PATIENTS WITH CHRONIC RHINOSINUSITIS AND COMORBID CONDITIONS** ..... 65

*Kuznetsov V.D., Kozlova Ya.I., Sobolev A.V., Frolova E.V., Uchevatkina A.E., Sekretareva O.V., Vasilieva N.V.*  
**CLINICAL AND DIAGNOSTIC VALUE OF YKL-40 AND NGAL IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE** ..... 73

*Dyakova M.Ye., Serebryanaya N.B., Esmedlyaeva D.S., Yablonskiy P.K.*  
**ENZYMES OF PURINE METABOLISM AND LYMPHOCYTE SUBPOPULATIONS IN PATIENTS WITH DRUG-SENSITIVE AND DRUG-RESISTANT INFILTRATIVE PULMONARY TUBERCULOSIS** ..... 87

*Magomedova N.A., Kostinov M.P., Khrapunova I.A., Linok A.V., Loktionova M.N., Soloveva I.L., Khamidulina A.A., Polishchuk V.B., Yastrebova N.E., Poddubikov A.A.*  
**PREVALENCE OF ANTI-HBc ANTIBODIES AMONG MEDICAL WORKERS, DEPENDING ON AGE, GENDER, AND OCCUPATIONAL CATEGORIES** ..... 99

*Dudarev A.N., Nepsha T.A., Gorodetskaya A.Yu., Usynin I.F.*  
**CYTOKINE GENE EXPRESSION IN BONE MARROW CELL FRACTIONS ISOLATED BY COUNTERFLOW CENTRIFUGAL ELUTRIATION** ..... 109

*Gelm Yu.V., Grivtsova L.Yu., Sayapina E.V., Semenova N.S., Mushkarina T.Yu., Ivanov S.A., Kaprin A.D.*  
**APPLICATION OF LEUKOCYTE FILTERS TO OBTAIN A PREPARATION OF CYTOKINE-INDUCED KILLER CELLS** ..... 117

*Chumacheva Yu.V., Stashkevich D.S., Suslova T.A., Shmelkova D.M., Burmistrova A.L.*  
**INTERGENIC INTERACTIONS OF TNF $\alpha$ , IL-17, AND OSTEOPROTEGERIN IN THE IMMUNOPATHOGENESIS OF RHEUMATOID ARTHRITIS IN THE RUSSIAN POPULATION OF CHELYABINSK REGION** ..... 127

*Osikov M.V., Telesheva L.F., Konashov A.G., Konashov V.A., Gusev A.V., Boyko M.S., Sumerkina V.A., Minasova A.A.*  
**THE ROLE OF CHANGES IN ADAPTIVE IMMUNITY AS A FACTOR OF UNFAVORABLE OUTCOME IN ABDOMINAL SEPSIS** ..... 135

### Short communications

*Gontarev S.N., Gontareva I.S., Kassar R.R.S., Bogdanova A.A., Farafonov V.E.*  
**CYTOKINE RESPONSE IN PERI-IMPLANTITIS** ..... 145

*Kabbani M.S., Popovskaya E.V., Shashkova E.Yu., Filippova O.E., Shchegoleva L.S.*

**ASSESSING THE RATIO OF LYMPHOCYTE PROLIFERATION AND APOPTOSIS IN MALES WITH PSYCHOACTIVE SUBSTANCE ABUSE IN THE NORTH OF RUSSIA..... 151**

*Khalitova Yu.A., Myakisheva Yu.V., Lyamin A.V., Ereshchenko A.A., Yanchenko A.V.*

**RISK PREDICTION OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES IN THE PATIENTS LACKING THE LABORATORY INFLAMMATION MARKERS ..... 157**

*Alpidovskaya O.V.*

**STEM CELL FACTOR LEVELS DURING PHYSICAL ACTIVITIES OF VARYING INTENSITIES AND UPON MELDONIUM TREATMENT ..... 163**

*Nosyreva K.K., Elisyutina O.G., Shut D.P., Smolnikov E.V., Fedenko E.S., Boldyreva M.N.*

**COMPARATIVE ANALYSIS OF SKIN FUNGAL COLONIZATION IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS AND HEALTHY INDIVIDUALS ..... 169**

*Jiemuratova G.K., Aripova T.U., Kamalov Z.S., Ruzibakieva M.R., Otekeeva S.S., Tajieva Z.U.*

**CYTOKINE PROFILE IN ANEMIC CHILDREN WITH RESPIRATORY ALLERGIES FROM TRANS-ARAL REGION DEPENDS ON THE LEVEL OF PHYSICAL DEVELOPMENT ..... 179**

*Kiseleva Ya.Yu., Shishkin A.M., Kulinich T.M., Bozhenko V.K.*

**COMPARING EFFICACY OF mRNA-BASED AND PLASMID VECTORS IN TRANSFECTION OF PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES ..... 187**

## **Clinical case**

*Shestakova N.A., Demina D.V., Leonova M.I.*

**TARGETED THERAPY IN THE TREATMENT OF NODULAR PRURIGO..... 193**

**Instructions to Authors..... 200**

**Author index..... 203**

**Subject index..... 204**

## ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПОВ И ЭНДОТИПОВ СЕПСИСА

Потапова М.Б.<sup>1</sup>, Зверев В.В.<sup>1,2</sup>, Бабаев М.А.<sup>3</sup>, Богданова Е.А.<sup>2</sup>,  
Гринь О.О.<sup>3</sup>, Семенова И.Б.<sup>1</sup>, Меремьянина Е.А.<sup>1</sup>, Свитич О.А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

**Резюме.** Сепсис представляет собой гетерогенное и жизнеугрожающее состояние, обусловленное дисрегуляцией иммунного ответа на инфекцию. Наиболее тяжелой формой является септический шок, характеризующийся снижением артериального давления, ухудшением перфузии тканей и гипоксией. Несмотря на развитие антибактериальной и интенсивной терапии, заболеваемость и смертность при сепсисе остаются высокими, что подчеркивает актуальность углубленного изучения его патогенеза. В последние годы акцент в научных исследованиях сместился с клинической симптоматики к анализу его иммунных и молекулярных механизмов, что позволило выделить различные фенотипы и эндотипы заболевания. Фенотипы сепсиса определяются на основании клинических проявлений и биомаркеров. В основе же эндотипов лежат молекулярные механизмы, включая экспрессию генов иммунного ответа. В данной статье рассмотрены ключевые аспекты врожденного и адаптивного иммунного ответа при сепсисе, включая активацию провоспалительных цитокинов, развитие коагулопатий, нарушение целостности эндотелия и регуляции микрососудистого кровотока. Кроме того, подчеркивается значение таких механизмов, как гипервоспаление, одновременное развитие иммуносупрессии и функционального истощения иммунокомпетентных клеток. В связи с этим, иммунологические биомаркеры рассматриваются как перспективный инструмент для стратификации пациентов, прогнозирования клинических исходов и проведения персонализированной терапии. Также рассмотрены современные подходы в иммунодиагностике, включая количественную оценку уровней цитокинов и определение маркеров дисфункции врожденного иммунитета. Таким образом, современное понимание сепсиса как иммунологически гетерогенного синдрома существенно расширяет представление о его патогенезе. Наряду с классической концепцией «воспаления, сменяющегося иммуносупрессией», все большее значение приобретает идея одновременного сосуществования этих состояний, что требует пересмотра подходов к диагностике и терапии. Кроме того, стратификация

### Адрес для переписки:

Потапова Мария Борисовна  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт  
вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»  
105064, Россия, Москва, Малый Казенный пер., 5а.  
Тел.: 8 (929) 927-52-35.  
E-mail: ptpv.msh@gmail.com

### Address for correspondence:

Maria B. Potapova  
I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera  
5a Malyy Kazenny Lane  
Moscow  
105064 Russian Federation  
Phone: +7 (929) 927-52-35.  
E-mail: ptpv.msh@gmail.com

### Образец цитирования:

М.Б. Потапова, В.В. Зверев, М.А. Бабаев,  
Е.А. Богданова, О.О. Гринь, И.Б. Семенова,  
Е.А. Меремьянина, О.А. Свитич «Иммунологические  
особенности фенотипов и эндотипов сепсиса»  
// Медицинская иммунология, 2026. Т. 28, № 1.  
С. 9-20. doi: 10.15789/1563-0625-IFO-3254

© Потапова М.Б. и соавт., 2026  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### For citation:

M.B. Potapova, V.V. Zverev, M.A. Babaev, E.A. Bogdanova,  
O.O. Grin, I.B. Semenova, E.A. Meremianina, O.A. Svitich  
“Immunological features of sepsis phenotypes and endotypes”,  
Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya,  
2026, Vol. 28, no. 1, pp. 9-20.  
doi: 10.15789/1563-0625-IFO-3254

© Potapova M.B. et al., 2026  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-IFO-3254

пациентов на основе клинических фенотипов и молекулярных эндотипов позволяет более точно прогнозировать течение заболевания и ответ на лечение. В настоящее время иммунодиагностика приобретает ключевую роль в персонализированном подходе к лечению пациентов с сепсисом.

*Ключевые слова:* сепсис, эндотипы сепсиса, фенотипы сепсиса, иммунная дисфункция, биомаркеры

## IMMUNOLOGICAL FEATURES OF SEPSIS PHENOTYPES AND ENDOTYPES

Potapova M.B.<sup>a</sup>, Zverev V.V.<sup>a, b</sup>, Babaev M.A.<sup>c</sup>, Bogdanova E.A.<sup>b</sup>, Grin O.O.<sup>c</sup>, Semenova I.B.<sup>a</sup>, Meremianina E.A.<sup>a</sup>, Svitich O.A.<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

<sup>b</sup> I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>c</sup> B. Petrovsky Russian Research Center for Surgery, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** Sepsis is a heterogeneous and life-threatening condition caused by a dysregulated immune response to infection. The most severe form of sepsis is septic shock, characterized by arterial hypotension, impaired tissue perfusion, and hypoxia. Despite new findings in antimicrobial and intensive care therapy, the incidence and mortality rates of sepsis remain high, which underscores the relevance of further studies on its pathogenesis. In recent years, the research has shifted from clinical signs to analysis of immunological and molecular mechanisms, which allowed to identify specific phenotypes and endotypes of the disease. Sepsis phenotypes are based on clinical manifestations and biomarkers, whereas its endotypes are defined by molecular mechanisms, including immune gene expression patterns. This article reviews key aspects of the innate and adaptive immune responses in sepsis, including activation of proinflammatory cytokines, development of coagulopathies, deterioration of endothelial integrity and microvascular regulation. Moreover, the potential mechanisms, e.g., hyperinflammation, simultaneous development of immunosuppression, and functional exhaustion of immunocompetent cells are highlighted. Thus, immunological biomarkers are considered a promising tool for patient's stratification, prognosis prediction and personalized therapy. Current immunodiagnostic methods are also discussed in this article, including quantitative analysis of cytokine levels and assessment of innate immune dysfunction markers. Hence, current understanding of sepsis as an immunologically heterogeneous syndrome enables researchers to expand existing concepts of its pathogenesis. In contrast to classical concept based on a shift from inflammation to immune suppression, the novel results suggest a simultaneous presence of both processes in the same patient, making it necessary to reconsider the existing diagnostic and therapeutic approaches.

*Keywords:* sepsis, sepsis endotypes, sepsis phenotypes, immune dysfunction, biomarkers

### Введение

Сепсис – это жизнеугрожающее состояние, вызванное дисрегуляцией иммунного ответа на инфекцию. Наиболее тяжелой формой является септический шок, характеризующийся снижением артериального давления, ухудшением перфузии тканей и гипоксией [34, 37].

В настоящее время сепсис остается одной из ведущих причин смертности во всем мире. Пациенты, пережившие сепсис, часто сталкиваются с долгосрочными физическими, психологическими и когнитивными нарушениями, имеющими

серьезные медицинские и социальные последствия [23, 33, 34].

Этиология сепсиса связана с различными инфекционными агентами, включая грамположительные и грамотрицательные бактерии, такие как *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Streptococcus pyogenes* [12, 37]. Помимо инфекционных агентов, важное значение имеют эндогенные факторы организма-хозяина, включая повреждение барьерных тканей, дисфункцию иммунной системы и нарушение регуляции воспалительного ответа. В частности, нарушение целостности кишечного барьера и транслокация микробиоты могут спо-

способствовать развитию сепсиса у тяжелых пациентов [21, 23].

Сепсис представляет собой гетерогенный синдром с широким спектром клинических и иммунологических особенностей, что обуславливает необходимость стратификации пациентов [2, 38]. Для лучшего понимания этих различий ряд исследователей выделяют фенотипы и эндотипы сепсиса, которые позволяют классифицировать пациентов для более точного прогнозирования и оптимизации плана терапии. Фенотипы сепсиса определяются на основании клинических проявлений и биомаркеров. В основе же эндотипов лежат молекулярные механизмы, включая экспрессию генов иммунного ответа [22].

В патогенезе сепсиса ключевую роль играет дисрегуляция иммунного ответа, которая характеризуется выраженным дисбалансом между гиперовоспалением и иммуносупрессией. При распознавании патогенов посредством Toll-like рецепторов (TLRs) происходит активация врожденного иммунитета, сопровождающаяся чрезмерным выбросом провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) и развитием цитокинового шторма [37].

Одновременно с этим наблюдается снижение активности адаптивного иммунитета: отмечается гибель Т- и В-лимфоцитов, снижение экспрессии HLA-DR (human leukocyte antigen-DR) и продукции IL-2, что, в свою очередь, приводит к иммуносупрессии и повышенному риску вторичных инфекций [22]. Кроме того, исследования показывают, что у пациентов с тяжелой формой сепсиса повышена экспрессия PD-1 (programmed death 1) и его лиганд PD-L1, что дополнительно усугубляет иммунную дисфункцию и снижение активности Т-клеток [41, 43]. Описанные выше процессы могут протекать одновременно или сменять друг друга, что обуславливает гетерогенность сепсиса у различных пациентов, требующую персонализированного подхода к диагностике и лечению [24].

#### **Иммунопатогенез сепсиса**

В основе сепсиса лежит дисрегуляция иммунного ответа, характеризующаяся чрезмерной активацией врожденного иммунитета, выбросом провоспалительных медиаторов и снижением способности организма к восстановлению гомеостаза, что в последующем приводит к системному воспалению, иммунной дисфункции и органной недостаточности (рис. 1) [4, 37, 39].

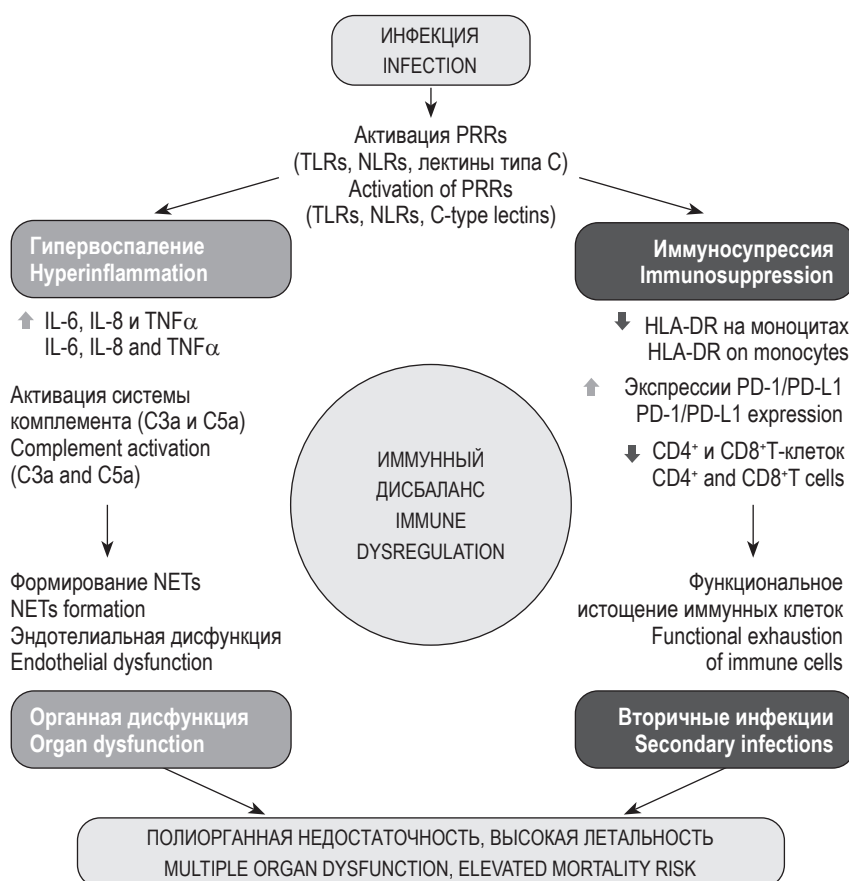
Распознавание патогенов врожденной иммунной системой осуществляется посредством рецепторов распознавания паттернов (pattern recognition receptors, PRRs), включая TLRs,

NOD-подобные рецепторы (Nod-like-receptors, NLRs) и лектины типа С. В развитии сепсиса наиболее значимыми рецепторами являются TLR4, основная функция которых – распознавание липополисахарида клеточной стенки грамотрицательных бактерий с последующей индукцией транскрипции провоспалительных цитокинов. Помимо TLR4, важную роль играют TLR2 и TLR9, распознающие липопротеины и бактериальную ДНК соответственно [4, 19, 37, 39]. Ведущая роль в ранней фазе сепсиса принадлежит врожденному иммунитету, который обеспечивает незамедлительную и неспецифическую защиту за счет активации как клеточных, так и гуморальных механизмов [36, 37, 43].

Основными клеточными эффектами врожденного иммунного ответа является активация нейтрофилов, моноцитов, макрофагов и NK-клеток. Нейтрофилы участвуют в фагоцитозе и формировании внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps, NETs), обладающих антимикробной активностью, однако в условиях сепсиса они способствуют эндотелиальному повреждению, микрососудистому тромбообразованию и развитию органной дисфункции. В свою очередь моноциты и макрофаги продуцируют провоспалительные цитокины, включая TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6, приводя к развитию системного воспаления. Однако по мере прогрессирования сепсиса наблюдается снижение их функциональной активности, что проявляется уменьшением экспрессии HLA-DR и нарушением механизмов антиген-презентации, ассоциированным с иммуносупрессией. Одновременно с этим снижается цитотоксическая активность NK-клеток, что сказывается на способности организма адекватно реагировать на инфекцию [4, 28, 36, 37].

Дополнительный вклад в патогенез сепсиса вносит гуморальный компонент врожденного иммунитета. Активация системы комплемента играет важную роль в инициации и модуляции воспалительного ответа при сепсисе. Ключевыми медиаторами, высвобождающимися в результате каскадной активации комплемента, являются анафилотоксины – фрагменты C3a и C5a, обладающие выраженной биологической активностью и способные значительно усиливать воспаление [8, 14, 40].

C3a, действуя как провоспалительный медиатор, усиливает дегрануляцию тучных клеток и базофилов, повышает сосудистую проницаемость и способствует притоку лейкоцитов, способствуя развитию локального воспаления при сепсисе. C5a, обладая более выраженным эффектом, индуцирует хемотаксис и активацию нейтрофилов,



**Рисунок 1. Ключевые механизмы иммунной дисфункции при сепсисе: дисбаланс между гипервоспалением и иммуносупрессией**

**Примечание.** Процессы включают активацию врожденного иммунитета через рецепторы распознавания паттернов (TLR4, TLR2, TLR9, лектины), высвобождение провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ), активацию системы комплемента (C3a, C5a), а также подавление адаптивного иммунного ответа, выражающееся в снижении экспрессии HLA-DR, повышении ингибиторных молекул PD-1/PD-L1 и истощении CD4 $^+$  и CD8 $^+$ Т-лимфоцитов. Совокупность этих механизмов приводит к системному воспалению, органной дисфункции и повышенному риску развития вторичных инфекций.

Figure 1. Key mechanisms of immune dysfunction in sepsis: imbalance between hyperinflammation and immunosuppression

Note. The processes include activation of the innate immune system through pattern recognition receptors (TLR4, TLR2, TLR9, lectins), release of proinflammatory cytokines (IL-6, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ), activation of the complement system (C3a, C5a), as well as suppression of the adaptive immune response, manifested by decreased HLA-DR expression, increased levels of inhibitory molecules PD-1/PD-L1, and exhaustion of CD4 $^+$  and CD8 $^+$ T lymphocytes. Together, these mechanisms lead to systemic inflammation, organ dysfunction, and an increased risk of secondary infections.

стимулирует продукцию активных форм кислорода (ROS) и формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs). Однако при сепсисе чрезмерная активация C5a приводит к нейтрофильной дисфункции, апоптозу иммунных клеток и тканевому повреждению, усугубляя иммунную дисрегуляцию и прогрессирование органной недостаточности [8, 11, 29, 46].

Другим важным медиатором гуморального врожденного иммунитета является пентраксин-3 (pentraxin 3, PTX3) – представитель длинных пентраксинов, экспрессируемый макрофагами,

дендритными клетками и эндотелием в ответ на активацию TLRs, а также под воздействием провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и TNF $\alpha$  [15, 25]. PTX3 участвует в распознавании патогенов, опсонизации, активации классического пути комплемента и регуляции воспалительного ответа [26].

В исследовании, проведенном Y. Zhang и соавт. в 2024 году, сообщается, что уровень PTX3 в плазме крови у пациентов с сепсисом резко повышается в течение первых 6-8 часов, достигая пиковых значений до 100 нг/мл. Это, согласно

исследователям, позволяет использовать РТХ3 в качестве раннего индикатора сепсиса, превосходящим традиционные биомаркеры в оценке тяжести состояния и прогнозировании исхода заболевания, такие как С-реактивный белок (CRP) [45]. Эти данные подтверждают важность РТХ3 в патогенезе сепсиса и его потенциал в качестве биомаркера для оценки тяжести состояния и прогноза пациентов.

Наряду с активацией врожденного иммунитета важную роль в патогенезе сепсиса играет нарушение функций адаптивного иммунного звена. В ранней фазе заболевания наблюдается массовая гибель Т- и В-лимфоцитов, опосредованная как апоптозом, так и воздействием провоспалительных медиаторов. Особенно выражено снижение числа CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>Т-клеток, что приводит к ослаблению клеточного иммунитета и нарушению координации иммунного ответа [18, 22].

Одним из основных признаков иммуносупрессии при сепсисе является снижение экспрессии HLA-DR на моноцитах, что приводит к нарушению антиген-презентации и взаимодействия с Т-лимфоцитами и ассоциировано с повышенным риском вторичных инфекций и неблагоприятным прогнозом [1, 3, 37]. Кроме того, отмечается снижение продукции IL-2 – основного цитокина, обеспечивающего пролиферацию и выживание Т-лимфоцитов [17].

Дополнительный вклад в нарушение адаптивного иммунного ответа при сепсисе вносят провоспалительные цитокины, в частности IL-6 и IL-8. Известно, что повышенный уровень IL-6 ассоциирован со снижением экспрессии молекул HLA-DR на моноцитах и подавлением продукции IL-2. В то же время IL-8, обладающий выраженной хемотаксической активностью, стимулирует миграцию и активацию нейтрофилов в очаге воспаления [10, 13, 20, 44].

Еще одним значимым звеном патогенеза сепсиса является активация ингибиторных сигнальных путей. Так, у пациентов с тяжелым течением наблюдается повышенная экспрессия рецептора PD-1 и его лиганда PD-L1, взаимодействие которых инициирует развитие Т-клеточного истощения – состояния, характеризующегося снижением пролиферативной активности, продукции цитокинов и цитотоксического потенциала Т-лимфоцитов [5, 43].

Таким образом, современные представления о патогенезе сепсиса предполагают не последовательное развитие воспалительного процесса, за которым следует иммуносупрессия, а их одновременное сосуществование. У одного и того же пациента могут параллельно выявляться при-

знаки гиперактивации иммунной системы – повышение концентраций IL-6, IL-8 и TNF $\alpha$  – и признаки иммунной дисфункции, включая снижение экспрессии HLA-DR и истощение Т-лимфоцитов [4, 32, 39]. Наличие этих процессов в рамках одного клинического состояния подчеркивает гетерогенность иммунного ответа при сепсисе и обосновывает необходимость комплексного иммунологического мониторинга при выборе тактики лечения.

#### **Фенотипы и эндотипы сепсиса**

Сепсис представляет собой гетерогенное состояние, что проявляется как на клиническом уровне, так и на уровне молекулярных механизмов иммунного ответа. Таким образом, стратификация пациентов по фенотипам и эндотипам позволяет не только лучше понять патогенез заболевания, но и определить персонализированный подход к терапии [22, 35].

Как правило, фенотипы сепсиса классифицируют на основании клинических данных, биомаркеров и исходов заболевания. В крупном когортном исследовании С.W. Seymour и соавт. были выделены четыре клинических фенотипа сепсиса:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  и  $\delta$ , где подгруппы различались по уровню воспалительных маркеров, частоте развития полиорганной недостаточности и выживаемости (табл. 1) [32].

Фенотип  $\alpha$  характеризовался низкими уровнями воспалительных маркеров (IL-6, TNF $\alpha$ ), минимальной выраженностью органной дисфункции и наиболее благоприятным прогнозом среди всех выделенных подгрупп. Летальность у пациентов этого фенотипа составляла около 5% [12, 28].

Фенотип  $\beta$  наблюдался преимущественно у пациентов пожилого возраста, а также лиц с хроническими сопутствующими заболеваниями. Для этого фенотипа характерна умеренная степень воспаления и относительно низкая выраженность органной дисфункции. Как правило, летальность в данной группе ниже средней, а течение сепсиса чаще протекает без развития тяжелых форм полиорганной недостаточности [12, 22].

Фенотип  $\gamma$  определялся выраженной воспалительной реакцией и наличием признаков дисфункции печени. Как правило, пациенты с этим фенотипом имели повышенный уровень билирубина, тромбоцитопению, а также высокие значения провоспалительных цитокинов, включая IL-6 и TNF $\alpha$ . Кроме того, часто наблюдались признаки системного воспалительного ответа и метаболических нарушений. Уровень летальности при этом фенотипе был выше, чем у феноти-

ТАБЛИЦА 1. КЛИНИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ СЕПСИСА

TABLE 1. CLINICAL PHENOTYPES OF SEPSIS

Фенотип Phenotype	Биомаркеры Biomarkers	Клинические характеристики Clinical characteristics	Летальность Mortality rate
$\alpha$	<b>Низкие уровни IL-6, TNF<math>\alpha</math>, отсутствие гиперлактатемии</b> Low levels of IL-6, TNF $\alpha$ , absence of hyperlactatemia	<b>Слабовыраженная органная дисфункция, стабильное течение, высокая эффективность стандартной терапии</b> Mild organ dysfunction, stable course, high efficacy of standard therapy	~5%
$\beta$	<b>Умеренные уровни воспалительных маркеров</b> Moderate levels of inflammatory markers	<b>Пожилые лица и пациенты хроническими заболеваниями, умеренное воспаление, стабильное течение</b> Elderly individuals and patients with chronic diseases, moderate inflammation, stable course	~13%
$\gamma$	<b>Повышенный уровень билирубина, IL-6, TNF<math>\alpha</math>, тромбоцитопения</b> Elevated bilirubin, IL-6, TNF $\alpha$ levels, thrombocytopenia	<b>Выраженное воспаление, дисфункция печени, метаболические нарушения</b> Pronounced inflammation, liver dysfunction, metabolic disturbances	~15%
$\delta$	<b>Гиперлактатемия, повышенный уровень D-димера и ангиопоэтина-2</b> Hyperlactatemia, elevated D-dimer and angiopoietin-2 levels	<b>Гипоперфузия, ацидоз, гиперлактатемия, коагулопатия, тяжелое течение</b> Hypoperfusion, acidosis, hyperlactatemia, coagulopathy, severe course	<b>до 40%</b> up to 40%

пов  $\alpha$  и  $\beta$ , однако не достигал критических значений, характерных для фенотипа  $\delta$  [12, 24].

Среди всех остальных фенотип  $\delta$  отличался наиболее тяжелым клиническим течением и неблагоприятным прогнозом. Для него характерны выраженная гипоперфузия, метаболический ацидоз, гиперлактатемия и коагулопатия. У пациентов этой группы наблюдалась высокая частота развития полиорганной недостаточности, требующая интенсивной терапии с применением вазопрессоров и искусственной вентиляции легких. Летальность в этой группе достигала до 40% [12, 22, 28].

Другие исследования также предлагают классификацию сепсиса, но уже на основании иммунологических характеристик, выделяя три основных фенотипа: гипервоспалительный, иммуносупрессивный и смешанный (табл. 2) [22, 35].

Гипервоспалительный фенотип характеризуется чрезмерной активацией врожденного иммунного ответа, сопровождающейся выбросом провоспалительных цитокинов, включая IL-6,

IL-8, TNF $\alpha$ , а также активацией системы комплемента и нарушением функции эндотелия. В этой группе пациентов отмечалась высокая концентрация лактата, выраженная гипоперфузия и раннее развитие полиорганной дисфункции.

Иммуносупрессивный фенотип, напротив, был ассоциирован со снижением активности как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа. Он характеризовался сниженной экспрессией HLA-DR на моноцитах, активацией сигнального пути PD-1/PD-L1, апоптозом лимфоцитов, снижением продукции IL-2 и IFN $\gamma$ , а также увеличением доли T-регуляторных клеток. Эти пациенты были подвержены риску развития вторичных инфекций и нередко демонстрировали отсутствие клинического ответа на антибиотикотерапию.

Смешанный фенотип объединяет признаки как гипервоспалительного, так и иммуносупрессивного фенотипов. Данный профиль особенно часто встречался у пациентов в фазе затяжного сепсиса и ассоциирован с неблагоприятным прогнозом и высокой летальностью [4, 22, 37].

ТАБЛИЦА 2. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ СЕПСИСА

TABLE 2. IMMUNOLOGICAL PHENOTYPES OF SEPSIS

Фенотип Phenotype	Ключевые особенности Key features	Биомаркеры Biomarkers	Клинические характеристики Clinical characteristics
<b>Гипервоспалительный</b> Hyperinflammatory	<b>Чрезмерная активация врожденного иммунитета, выраженное воспаление</b> Excessive activation of innate immunity, pronounced inflammation	<b>Повышенные уровни IL-6, IL-8, TNF<math>\alpha</math>, C5a, ангиопоэтина-2</b> Elevated levels of IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ , C5a and angiopoietin-2	<b>Раннее развитие органной дисфункции, гипоперфузия, высокая концентрация лактата</b> Early development of organ dysfunction, hypoperfusion, high lactate concentration
<b>Иммуносупрессивный</b> Immunosuppressive	<b>Угнетение врожденного и адаптивного иммунного ответа, Т-клеточное истощение</b> Suppression of innate and adaptive immune responses, T cell exhaustion	<b>Снижение экспрессии HLA-DR, повышенная экспрессия PD-1/PD-L1, низкие уровни IL-2, IFN<math>\gamma</math>, MDSCs</b> Decreased HLA-DR expression, increased PD-1/PD-L1 expression, low levels of IL-2, IFN $\gamma$ and MDSCs	<b>Высокий риск вторичных инфекций, отсутствие ответа на антибактериальную терапию</b> Increased susceptibility to secondary infections and reduced efficacy of antibacterial therapy
<b>Смешанный</b> Mixed	<b>Сочетание признаков гипервоспаления и иммуносупрессии, длительное течение</b> Combination of hyperinflammation and immunosuppression signs, prolonged course	<b>Повышенные уровни IL-6, IL-8, снижение экспрессии HLA-DR, sTREM-1</b> Elevated levels of IL-6, IL-8, decreased HLA-DR expression, sTREM-1	<b>Неблагоприятный прогноз, часто встречается при длительном течении сепсиса</b> Poor prognosis, often observed in prolonged sepsis

В отличие от клинических фенотипов, эндотипы сепсиса основаны на молекулярных паттернах иммунного ответа, преимущественно определяемых методом транскриптомного анализа клеток крови. Одним из наиболее изученных подходов в эндотипировании пациентов является концепция Sepsis Response Signature (SRS), в рамках которой были идентифицированы два эндотипа: SRS1 и SRS2. Данный метод основан на транскриптомном анализе экспрессии генов, связанных с иммунным ответом, в циркулирующих клетках крови.

По результатам исследования эндотип SRS1 был ассоциирован с выраженной иммуносупрессией: у пациентов отмечалось снижение экспрессии HLA-DR на моноцитах, апоптоз Т- и В-лимфоцитов и подавление продукции ключевых цитокинов, таких как IL-2 и IFN $\gamma$ . Также в этой группе отмечалась повышенная экспрессия генов, регулируемых глюкокортикоидными рецепторами, что дополнительно способствовало развитию иммуносупрессивного состояния. Описанные изменения сопровождались высокой

летальностью и повышенным риском развития вторичных инфекционных осложнений [22].

Напротив, эндотип SRS2 характеризовался отсутствием выраженной дисрегуляции иммунного ответа, с сохранением функций антиген-презентирующих клеток и более благоприятными клиническими исходами. У пациентов этой группы сохранялась нормальная или незначительно сниженная экспрессия HLA-DR на моноцитах, что свидетельствует об активности механизмов антиген-презентации. Апоптоз Т- и В-лимфоцитов был менее выражен по сравнению с эндотипом SRS1, а продукция цитокинов (IL-2 и IFN $\gamma$ ) поддерживалась на уровне, необходимом для эффективного иммунного ответа. Благодаря этим характеристикам группа с эндотипом SRS2 демонстрировала лучшую выживаемость и более низкую предрасположенность к развитию вторичных инфекций [22].

Таким образом, учет фенотипических и эндотипических характеристик сепсиса подчеркивает важность точной оценки иммунного статуса пациента, что делает иммунодиагностику необходимым инструментом для ранней стратифика-

ции, обоснованного выбора таргетной терапии и предикции клинических исходов. Иммунологический профиль позволяет не только дифференцировать подтипы течения заболевания, но и предсказывать риск развития неблагоприятных исходов, включая полиорганную недостаточность и летальность, что открывает возможности для персонализированного подхода в терапии сепсиса [35].

#### **Иммунодиагностика**

В настоящее время иммунодиагностика выходит на первый план в персонализированном подходе по ведению пациентов с сепсисом, обеспечивая стратификацию больных на основании объективных показателей активности врожденного и адаптивного иммунитета.

Одним из наиболее валидированных и клинически применимых биомаркеров иммунной дисфункции является определение экспрессии HLA-DR на моноцитах. Снижение уровня HLA-DR (< 30%) отражает угнетение антигенпрезентации и ассоциировано с высоким риском вторичных инфекций, неблагоприятным прогнозом и высокой летальностью. Таким образом, этот показатель широко используется как маркер иммуносупрессии и может служить критерием для назначения иммуностимулирующей терапии [37, 43].

Другим важным направлением является оценка экспрессии ингибиторных рецепторов на Т-лимфоцитах, таких как PD-1, CTLA-4 и TIM-3, а также их лиганда PD-L1, экспрессируемого преимущественно на антигенпрезентирующих клетках. Активация этих молекул отражает функциональное истощение Т-клеток. Повышенная экспрессия PD-1 и PD-L1 у пациентов с сепсисом была связана с выраженной лимфопенией, снижением продукции IFN $\gamma$  и IL-2, а также с высокой смертностью [7, 43].

Дополнительную информацию о состоянии врожденного иммунитета предоставляет измерение уровней провоспалительных цитокинов в крови, таких как IL-6, IL-8 и TNF $\alpha$ : повышенная концентрация этих медиаторов указывает на гиперактивацию врожденного звена иммунитета и коррелирует с повышенным риском развития органной дисфункции [37, 39].

Одним из активно развивающихся направлений современной иммунодиагностики является анализ экспрессии генов, участвующих в регуляции иммунного ответа. Транскриптомный профиль крови позволяет идентифицировать молекулярные эндотипы сепсиса, оценивать тяжесть заболевания и прогноз, а также определять вероятность эффективности иммунотерапевтических вмешательств [31, 35].

В настоящее время продолжается поиск маркеров, которые могли бы расширить возможности иммунодиагностики сепсиса и повысить точность стратификации пациентов. Потенциально значимыми маркерами являются миелоидные супрессорные клетки (myeloid-derived suppressor cell, MDSCs), уровень которых коррелирует с выраженной иммуносупрессией и неблагоприятным прогнозом [42, 47].

Изучается также роль маркеров эндотелиальной дисфункции в патогенезе сепсиса, включая ангиопоэтин-2 и растворимый рецептор VEGFR-1, повышение которых отражает нарушение сосудистой проницаемости и ассоциировано с повышенным риском прогрессирования полиорганной недостаточности. Кроме того, ангиопоэтин-2 может усиливать воспалительные реакции и нарушать целостность эндотелиального барьера, что делает его перспективной мишенью для терапевтического вмешательства [9, 30].

Еще одним перспективным направлением является исследование растворимых форм рецепторов, экспрессируемых на клетках врожденного иммунитета, таких как sTREM-1 (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1). Согласно исследованиям, было показано, что повышенная концентрация sTREM-1 в плазме крови ассоциирована с тяжелым течением сепсиса, выраженной системной воспалительной реакцией и высоким риском летального исхода. Данный маркер рассматривается как важный элемент в оценке активности врожденного иммунитета [16, 27].

Таким образом, интеграция новых подходов в клиническую практику может значительно повысить точность предикции исходов сепсиса и эффективность персонализированной терапии.

## **Заключение**

Современное понимание сепсиса как иммунологически гетерогенного синдрома существенно расширяет представление о его патогенезе. Наряду с классической концепцией «воспаления, сменяющегося иммуносупрессией», все большее значение приобретает идея одновременного сосуществования этих состояний, что требует пересмотра подходов к диагностике и терапии [6]. Кроме того, стратификация пациентов на основе клинических фенотипов и молекулярных эндотипов позволяет более точно прогнозировать течение заболевания и ответ на лечение. В настоящее время иммунодиагностика приобретает ключевую роль в персонализированном подходе к лечению пациентов с сепсисом.

## Список литературы / References

1. Зурочка А.В., Котляров А.Н., Кувайцев М.В., Квятковская С.В., Зурочка В.А., Рябова Л.В., Хайдуков С.В. Изменения экспрессии антигена HLA-DR на моноцитах у детей и ее клиническая значимость при сепсисе // Медицинская иммунология, 2008. Т. 10, № 4-5. С. 379-388. [Zurochka A.V., Kotlyarov A.N., Kuvaytsev M.V., Kvyatkovskaya S.V., Zurochka V.A., Ryabova L.V., Khaidukov S.V. HLA-DR antigen expression changes in monocytes in children and its clinical significance in sepsis. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2008, Vol. 10, no. 4-5, pp. 379-388. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2008-4-5-379-388.
2. Щербак С., Вологжанин Д., Голота А., Камилова Т., Сарана А., Макаренко С. Иммунология сепсиса // Университетский терапевтический вестник, 2024. Т. 5, № 4. С. 18-39. [Shcherbak S., Vologzhanin D., Golota A., Kamilova T., Sarana A., Makarenko S. Immunology of sepsis. *Universitetskiy terapevticheskiy vestnik = University Therapeutic Bulletin*, 2024, Vol. 5, no. 4, pp. 18-39. (In Russ.)]
3. Щербак С.Г., Сарана А.М., Вологжанин Д.А., Голота А.С., Рудь А.А., Камилова Т.А. Биомаркеры хирургического сепсиса. Обзор зарубежных научно-медицинских публикаций // Клиническая практика, 2023. Т. 14, № 2. С. 66-78. [Shcherbak S.G., Sarana A.M., Vologzhanin D.A., Golota A.S., Rud A.A., Kamilova T.A. Biomarkers of surgical sepsis: review of foreign scientific and medical publications. *Klinicheskaya praktika = Clinical Practice*, 2023, Vol. 14, no. 2, pp. 66-78. (In Russ.)]
4. Arora J., Mendelson A.A., Fox-Robichaud A. Sepsis: network pathophysiology and implications for early diagnosis. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2023, Vol. 324, no. 5, pp. R613-R624.
5. Chen Y., Guo D.Z., Zhu C.L., Ren S.C., Sun C.Y., Wang Y., Wang J.F. The implication of targeting PD-1: PD-L1 pathway in treating sepsis through immunostimulatory and anti-inflammatory pathways. *Front. Immunol.*, 2023, Vol. 14, 1323797. doi: 10.3389/fimmu.2023.1323797.
6. Chenoweth J.G., Brandsma J., Striegel D.A., Genzor P., Chiyka E., Blair P.W., Krishnan S., Dogbe E., Boakye I., Fogel G.B., Tsalik E.L., Woods C.W., Owusu-Ofori A., Oppong C., Oduro G., Vantha T., Letizia A.G., Beckett C.G., Schully K.L., Clark D.V. Sepsis endotypes identified by host gene expression across global cohorts. *Commun. Med.*, 2024, Vol. 4, no. 1, 120. doi: 10.1038/s43856-024-00542-7.
7. Cui J., Cai W., Lin J., Zhang L., Miao Y., Xu Y., Zhao W. Monocytic myeloid-derived suppressor cells as an immune indicator of early diagnosis and prognosis in patients with sepsis. *BMC Infect. Dis.*, 2024, Vol. 24, no. 1, 399. doi: 10.1186/s12879-024-09290-4.
8. de Nooijer A.H., Kotsaki A., Kranidioti E., Kox M., Pickkers P., Toonen E.J.M., Giamarellos-Bourboulis E.J., Netea M.G. Complement activation in severely ill patients with sepsis: no relationship with inflammation and disease severity. *Crit. Care*, 2023, Vol. 27, no. 1, 63. doi: 10.1186/s13054-023-04344-6
9. de Nooijer A.H., Grondman I., Lambden S., Kooistra E.J., Janssen N.A.F., Kox M., Pickkers P., Joosten L.A.B., van de Veerdonk F.L., Derive M., Gibot S., Netea M.G.; RCI-COVID-19 study group. Increased sTREM-1 plasma concentrations are associated with poor clinical outcomes in patients with COVID-19. *Biosci. Rep.*, 2021, Vol. 41, no. 7, BSR20210940. doi: 10.1042/BSR20210940.
10. Doganyigit Z., Eroglu E., Akyuz E. Inflammatory mediators of cytokines and chemokines in sepsis: From bench to bedside. *Hum. Exp. Toxicol.*, 2022, Vol. 41, 9603271221078871. doi: 10.1177/09603271221078871
11. Doni A., Stravalaci M., Inforzato A., Magrini E., Mantovani A., Garlanda C., Bottazzi B. The long pentraxin ptx3 as a link between innate immunity, tissue remodeling, and cancer. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 712. doi: 10.3389/fimmu.2019.00712.
12. Gatica S., Fuentes B., Rivera-Asín E., Ramírez-Céspedes P., Sepúlveda-Alfaro J., Catalán E.A., Bueno S.M., Kalergis A.M., Simon F., Riedel C.A., Melo-Gonzalez F. Novel evidence on sepsis-inducing pathogens: from laboratory to bedside. *Front. Microbiol.*, 2023, Vol. 14, 1198200. doi: 10.3389/fmicb.2023.1198200.
13. Gouel-Chéron A., Allaouchiche B., Guignant C., Davin F., Floccard B., Monneret G.; AzuRea Group. Early interleukin-6 and slope of monocyte human leukocyte antigen-DR: a powerful association to predict the development of sepsis after major trauma. *PLoS ONE*, 2012, Vol. 7, no. 3, e33095. doi: 10.1371/journal.pone.0033095.
14. Hagman J., Lukin K. Plasma cells for hire: prior experience required. *Immunity*, 2013, Vol. 39, no. 1, pp. 89-91.
15. He X., Han B., Liu M. Long pentraxin 3 in pulmonary infection and acute lung injury. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 2007, Vol. 292, no. 5, pp. L1039-L1049.
16. Hotchkiss R.S., Monneret G., Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat. Rev. Immunol.*, 2013, Vol. 13, no. 12, pp. 862-874.
17. Jacob S., Jacob S.A., Thoppil J. Targeting sepsis through inflammation and oxidative metabolism. *World J. Crit. Care Med.*, 2025, Vol. 14, no. 1, 101499. doi: 10.5492/wjccm.v14.i1.101499.
18. Jensen I.J., Sjaastad F.V., Griffith T.S., Badovinac V.P. Sepsis-induced T cell immunoparalysis: the ins and outs of impaired T cell immunity. *J. Immunol.*, 2018, Vol. 200, no. 5, pp. 1543-1553.
19. Kawai T., Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat. Immunol.*, 2010, Vol. 11, no. 5, pp. 373-384.

20. Kraft R., Herndon D.N., Finnerty C.C., Cox R.A., Song J., Jeschke M.G. Predictive value of IL-8 for sepsis and severe infections after burn injury: a clinical study. *Shock*, 2015, Vol. 43, no. 3, pp. 222-227.
21. Kullberg R.F.J., Wiersinga W.J., Haak B.W. Gut microbiota and sepsis: from pathogenesis to novel treatments. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 2021, Vol. 37, no. 6, pp. 578-585.
22. Leligidowicz A., Matthay M.A. Heterogeneity in sepsis: new biological evidence with clinical applications. *Crit. Care*, 2019, Vol. 23, 80. doi: 10.1186/s13054-019-2372-2
23. Liu D., Huang S.Y., Sun J.H., Zhang H.-C., Cai Q.-L., Gao C., Li L., Cao J., Xu F., Zhou Y., Guan C.-X., Jin S.-W., Deng J., Fang X.-M., Jiang J.-X., Zeng L. Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, diagnosis and current treatment options. *Mil. Med. Res.*, 2022, Vol. 9, no. 1, 56. doi: 10.1186/s40779-022-00422-y.
24. Llitjos J.F., Carrol E.D., Osuchowski M.F., Bonneville M., Scicluna B.P., Payen D., Randolph A.G., Witte S., Rodriguez-Manzano J., François B.; Sepsis biomarker workshop group Enhancing sepsis biomarker development: key considerations from public and private perspectives. *Crit. Care*, 2024, Vol. 28, no. 1, 238. doi: 10.1186/s13054-024-05032-9.
25. Ma Y.J., Garred P. Pentraxins in complement activation and regulation. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 3046. doi: 10.3389/fimmu.2018.03046.
26. Ma Y.J., Parente R., Zhong H., Sun Y., Garlanda C., Doni A. Complement-pentraxins synergy: Navigating the immune battlefield and beyond. *Biomed. Pharmacother.*, 2023, Vol. 169, 115878. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115878.
27. Maslove D.M., Tang B., Shankar-Hari M., Lawler P.R., Angus D.C., Baillie J.K., Baron R.M., Bauer M., Buchman T.G., Calfee C.S., Dos Santos C.C., Giamarellos-Bourboulis E.J., Gordon A.C., Kellum J.A., Knight J.C., Leligidowicz A., McAuley D.F., McLean A.S., Menon D.K., Meyer N.J., Moldawer L.L., Reddy K., Reilly J.P., Russell J.A., Sevransky J.E., Seymour C.W., Shapiro N.I., Singer M., Summers C., Sweeney T.E., Thompson B.T., van der Poll T., Venkatesh B., Walley K.R., Walsh T.S., Ware L.B., Wong H.R., Zador Z.E., Marshall J.C. Redefining critical illness. *Nat. Med.*, 2022, Vol. 28, no. 6, pp. 1141-1148.
28. Merle N.S., Noe R., Halbwachs-Mecarelli L., Fremeaux-Bacchi V., Roumenina L.T. Complement System Part II: Role in Immunity. *Front. Immunol.*, 2015, Vol. 6, 257. doi: 10.3389/fimmu.2015.00257.
29. Nielsen C.H., Fischer E.M., Leslie R.G. The role of complement in the acquired immune response. *Immunology*, 2000, Vol. 100, no. 1, pp. 4-12.
30. Qin Q., Liang L., Xia Y. Diagnostic and prognostic predictive values of circulating sTREM-1 in sepsis: A meta-analysis. *Infect. Genet. Evol.*, 2021, Vol. 96, 105074. doi: 10.1016/j.meegid.2021.105074.
31. Schrijver I.T., Karakike E., Théroutte C., Baumgartner P., Harari A., Giamarellos-Bourboulis E.J., Calandra T., Roger T. High levels of monocytic myeloid-derived suppressor cells are associated with favorable outcome in patients with pneumonia and sepsis with multi-organ failure. *Intensive Care Med. Exp.*, 2022, Vol. 10, no. 1, 5. doi: 10.1186/s40635-022-00431-0.
32. Seymour C.W., Kennedy J.N., Wang S., Chang C.-C.H., Elliott C.F., Xu Z., Berry S., Clermont G., Cooper G., Gomez H., Huang D.T., Kellum J.A., Mi Q., Opal S.M., Talisa V., van der Poll T., Visweswaran S., Vodovotz Y., Weiss J.C., Yealy D.M., Yende S., Angus D.C. Derivation, validation, and potential treatment implications of novel clinical phenotypes for sepsis. *JAMA*, 2019, Vol. 321, no. 20, pp. 2003-2017.
33. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.-D., Coopersmith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.-L., Angus D.C. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016, Vol. 315, no. 8, pp. 801-810.
34. Srzić I., Nesek A.V., Tunjić Pejak D. Sepsis definition: what's new in the treatment guidelines. *Acta Clin. Croat.*, 2022, Vol. 61, Suppl. 1, pp. 67-72.
35. Stevens J., Tezel O., Bonnefil V., Hapstack M., Atreya M.R. Biological basis of critical illness subclasses: from the bedside to the bench and back again. *Crit. Care*, 2024, Vol. 28, no. 1, 186. doi: 10.1186/s13054-024-04959-3.
36. Torres L.K., Pickkers P., van der Poll T. Sepsis-induced immunosuppression. *Annu. Rev. Physiol.*, 2022, Vol. 84, pp. 157-181.
37. van der Poll T., Shankar-Hari M., Wiersinga W.J. The immunology of sepsis. *Immunity*, 2021, Vol. 54, no. 11, pp. 2450-2464.
38. Wang W., Liu C.F. Sepsis heterogeneity. *World J. Pediatr.*, 2023, Vol. 19, no. 10, pp. 919-927.
39. Wang W., Ma L., Liu B., Ouyang L. The role of trained immunity in sepsis. *Front. Immunol.*, 2024, Vol. 15, 1449986. doi: 10.3389/fimmu.2024.1449986.
40. Wei X., Tu Y., Bu S., Guo G., Wang H., Wang Z. Unraveling the Intricate Web: Complement Activation Shapes the Pathogenesis of Sepsis-Induced Coagulopathy. *J. Innate Immun.*, 2024, Vol. 16, no. 1, pp. 337-353.
41. Wong H.R. Pediatric sepsis biomarkers for prognostic and predictive enrichment. *Pediatr. Res.*, 2022, Vol. 91, no. 2, pp. 283-288.

42. Yu W.K., McNeil J.B., Wickersham N.E., Shaver C.M., Bastarache J.A., Ware L.B. Angiopoietin-2 outperforms other endothelial biomarkers associated with severe acute kidney injury in patients with severe sepsis and respiratory failure. *Crit. Care*, 2021, Vol. 25, no. 1, 48. doi: 10.1186/s13054-021-03474-z.
43. Zhang T., Yu-Jing L., Ma T. Role of regulation of PD-1 and PD-L1 expression in sepsis. *Front. Immunol.*, 2023, Vol. 14, 1029438. doi: 10.3389/fimmu.2023.1029438.
44. Zhang X., Wang J., Guo S. Predictive value of IL-8 for mortality risk in elderly sepsis patients of emergency department. *Cytokine*, 2024, Vol. 184, 156774. doi: 10.1016/j.cyto.2024.156774.
45. Zhang Y., Li X., Zhang X., Wang T., Zhang X. Progress in the study of pentraxin-3 (PTX-3) as a biomarker for sepsis. *Front. Med.*, 2024, Vol. 11, 1398024. doi: 10.3389/fmed.2024.1398024.
46. Zhang Y., Maksimovic J., Huang B., de Souza D.P., Naselli G., Chen H., Zhang L., Weng K., Liang H., Xu Y., Wentworth J.M., Huntington N.D., Oshlack A., Gong S., Kallies A., Vuillermin P., Yang M., Harrison L.C. Cord blood CD8<sup>+</sup> T cells have a natural propensity to express IL-4 in a fatty acid metabolism and caspase activation-dependent manner. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 879. doi: 10.3389/fimmu.2018.00879.
47. Zhuo M., Fu S., Chi Y., Li X., Li S., Ma X., Li X. Angiopoietin-2 as a prognostic biomarker in septic adult patients: a systemic review and meta-analysis. *Ann. Intensive Care*, 2024, Vol. 14, no. 1, 169. doi: 10.1186/s13613-024-01393-0.

---

**Авторы:**

**Потапова М.Б.** — к.м.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

**Зверев В.В.** — д.б.н., профессор, академик РАН, научный руководитель, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»; заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Бабаев М.А.** — д.м.н., главный научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии II ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

**Богданова Е.А.** — к.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Гринь О.О.** — к.м.н., младший научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии II ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

**Authors:**

**Potapova M.B.**, PhD (Medicine), Researcher, Laboratory of Molecular Immunology, I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

**Zverev V.V.**, PhD, MD (Biology), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Research Supervisor, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; Head, Department of Microbiology, Virology and Immunology, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Babaev M.A.**, PhD, MD (Medicine), Chief Researcher, Intensive Care Unit II, B. Petrovsky Russian Research Center for Surgery, Moscow, Russian Federation

**Bogdanova E.A.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Grin O.O.**, PhD (Medicine), Junior Researcher, Intensive Care Unit II, B. Petrovsky Russian Research Center for Surgery, Moscow, Russian Federation

**Семенова И.Б.** — д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории терапевтических вакцин 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», Москва, Россия

**Свитич О.А.** — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, заведующая лабораторией молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»; профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Semenova I.B.**, PhD, MD (Medicine), Leading Researcher, Laboratory of Therapeutic Vaccines, I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

**Meremianina E.A.**, PhD (Medicine), Researcher, Laboratory of Molecular Immunology, I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federatio

**Svitich O.A.**, MD, PhD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Director, Head of the Laboratory of Molecular Immunology, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

---

Поступила 12.06.2025  
Отправлена на доработку 23.06.2025  
Принята к печати 29.06.2025

---

Received 12.06.2025  
Revision received 23.06.2025  
Accepted 29.06.2025

## КОНЦЕПЦИЯ РАСТВОРИМЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Минеев В.Н., Нёма М.А., Сорокина Л.Н., Павлова А.С., Муркина Р.Г.

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

**Резюме.** Особенности функционирования растворимых рецепторов, прежде всего растворимых цитокиновых рецепторов, находятся в поле зрения исследователей, начиная с последнего десятилетия XX века. Интерес аллергологов к проблеме растворимых рецепторов связан с тем, что при изучении патогенеза бронхиальной астмы (БА) разрабатываются направления, связанные с исследованиями эктопических хемосенсорных сигнальных систем, в частности эктопических вкусовых рецепторов к горькому вкусу Tas2R, а также с исследованиями путей сигнализации рецептора конечных продуктов гликирования (receptor for advanced glycation endproducts, RAGE). В обоих исследованиях изучали при БА экспрессию растворимых рецепторов. В статье обсуждаются механизмы образования растворимых рецепторов: 1) протеолитическое расщепление существующего мембранного рецептора; 2) синтез и высвобождение растворимого рецептора, лишённого трансмембранного домена, посредством альтернативного сплайсинга мРНК; 3) высвобождение мембранных рецепторов в экзосомах. Рассматриваются возможные функциональные эффекты растворимых рецепторов: нейтрализация соответствующих лигандов (рецепторы-ловушки), перенос лигандов, стабилизация лигандов, связывание мембранных белков. Результаты исследований растворимых рецепторов в норме и патологии в некоторых случаях противоречивы и до конца не поняты. С другой стороны, растворимые рецепторы могут представлять собой перспективные терапевтические средства. Полученные нами ранее данные о возможной функции ряда растворимых рецепторов: Tas2R38, Tas2R31, Tas2R5 при исследовании больных с БА рассматриваются с уже известных позиций функционирования растворимых рецепторов. Наиболее важными общими характеристиками изученных нами растворимых рецепторов при БА являются: 1) низкие плазменные уровни всех обсуждаемых Tas2R при аллергическом варианте БА по сравнению с неаллергическим вариантом заболевания; 2) корреляционный анализ выявил обратную корреляционную связь плазменных уровней рецепторов Tas2R с показателями, характеризующими бронхиальную проходимость; 3) выявлена корреляционная связь Tas2R с моноцитарно-макрофагальными клетками, с клетками гранулоцитарного ряда, а также с реснитчатыми клетками бронхов. Судя по данным литературы и собственным данным, регулирующая роль растворимых форм рецепторов, участвующих в патогенезе БА, прежде всего цитокинов, а также sTas2R и sRAGE может

### Адрес для переписки:

Нёма Михаил Александрович  
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский университет  
имени академика И.П. Павлова» Министерства  
здравоохранения РФ  
197022, Россия, Санкт-Петербург,  
ул. Льва Толстого, 6-8.  
Тел.: 8 (812) 338-60-87.  
E-mail: nyoma1@yandex.ru

### Address for correspondence:

Mikhail A. Nyoma  
First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University  
6-8 L. Tolstoy St  
St. Petersburg  
197022 Russian Federation  
Phone: +7 (812) 338-60-87.  
E-mail: nyoma1@yandex.ru

### Образец цитирования:

В.Н. Минеев, М.А. Нёма, Л.Н. Сорокина, А.С. Павлова,  
Р.Г. Муркина «Концепция растворимых рецепторов  
при бронхиальной астме» // Медицинская иммунология,  
2026. Т. 28, № 1. С. 21-30.  
doi: 10.15789/1563-0625-ACO-3274

© Минеев В.Н. и соавт., 2026  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### For citation:

V.N. Mineev, M.A. Nyoma, L.N. Sorokina, A.S. Pavlova,  
R.G. Murkina "A concept of soluble receptors in bronchial  
asthma", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya  
Immunologiya, 2026, Vol. 28, no. 1, pp. 21-30.  
doi: 10.15789/1563-0625-ACO-3274

© Mineev V.N. et al., 2026  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License  
DOI: 10.15789/1563-0625-ACO-3274

рассматриваться сквозь призму функций соответствующих мембранных рецепторов. В этом случае растворимым формам рецепторов отводится роль белков-ловушек, блокирующих клеточные функции, опосредуемые мембранными рецепторами. При таком подходе при БА обсуждаемые растворимые рецепторы цитокинов и sRAGE оказывают положительный регуляторный эффект, а sTas2R – негативный. Учет при БА баланса функций растворимых и мембраносвязанных рецепторов клеток, участвующих в патогенезе заболевания, особенно важен при разработке потенциально новой таргетной терапии БА, где мишенью являются рецепторы Tas2R и RAGE.

*Ключевые слова:* бронхиальная астма, растворимые рецепторы, цитокины, эктопические вкусовые рецепторы, рецепторы конечных продуктов гликирования, sTas2R, sRAGE

## A CONCEPT OF SOLUBLE RECEPTORS IN BRONCHIAL ASTHMA

Mineev V.N., Nyoma M.A., Sorokina L.N., Pavlova A.S., Murkina R.G.

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

**Abstract.** Functioning of soluble receptors, mainly soluble cytokine receptors, has been of interest to researchers since the last decade of the 20<sup>th</sup> century. Allergists' interest in the issues of soluble receptors is relevant to our studies in the pathogenesis of bronchial asthma (BA), specifically, development of ectopic chemosensory signaling systems, including ectopic bitter taste receptors Tas2R, and signaling pathways of the Receptor for Advanced Glycation End products (RAGE). The expression of soluble receptors in BA was investigated in both studies. The article discusses the mechanisms of soluble receptor formation: 1) proteolytic cleavage of existing membrane receptors; 2) synthesis and release of soluble receptors lacking a transmembrane domain *via* alternative mRNA splicing; 3) release of membrane receptors in exosomes. Possible functional effects of soluble receptors are considered, i.e., neutralization of corresponding ligands (decoy receptors), ligand transport, ligand stabilization, and binding of membrane proteins. The results of studies of soluble receptors in health and disease are sometimes contradictory and not fully understood. Soluble receptors may be considered prospective therapeutic agents. Our previous data concerning probable functions of a number of soluble Tas2R38, Tas2R31, Tas2R5 receptors are considered when studying the patients with asthma in view of earlier knowledge of the soluble receptors functioning. The most important characteristics of the soluble receptors studied in BA are: 1) lower plasma levels of all discussed Tas2Rs in allergic asthma compared to non-allergic forms; 2) an inverse correlation between plasma Tas2R levels and bronchial resistance; 3) correlation of Tas2Rs with monocyte-macrophages, granulocytes and bronchial ciliated cells. The regulatory role of soluble receptors involved in asthma pathogenesis, mainly cytokines, as well as sTas2R and sRAGE, can be viewed through the corresponding membrane receptor functions. In this case, soluble forms of receptors play the role of decoy proteins that block functions mediated by membrane receptors. In this approach, the discussed soluble cytokine receptors and sRAGE have a positive regulatory effect in BA, whereas sTas2R exert negative action. The balance of soluble and membrane-bound receptor functions in cells involved in asthma pathogenesis is crucial for developing the novel therapies for asthma by targeting the Tas2R and RAGE receptors.

*Keywords:* bronchial asthma, soluble receptors, cytokines, ectopic taste receptors, advanced glycation-end products, soluble receptors, sTas2R, sRAGE

Наш интерес, астмологов, аллергологов, к проблеме так называемых растворимых рецепторов связан с тем, что разрабатываемые в настоящее время направления изучения патогенеза бронхиальной астмы (БА) связаны с исследованиями эктопических хемосенсорных сигнальных систем, в частности эктопических вкусовых ре-

цепторов к горькому вкусу Tas2R [2, 6, 10], а также с исследованиями путей сигнализации рецептора конечных продуктов гликирования (receptor for advanced glycation endproducts, RAGE) [14]. При этом важно, что в обоих исследованиях изучали при БА уровни растворимых (свободных, плазменных) рецепторов.

Особенности функционирования растворимых рецепторов, главным образом, растворимых цитокиновых рецепторов, находятся в поле зрения исследователей, начиная с последнего десятилетия XX века, когда появилось сообщение о растворимом рецепторе к IL-2 [35]. За время, прошедшее с тех пор, было открыто множество растворимых рецепторов к цитокинам, а также был проведен целый ряд исследований, как молекулярных механизмов образования этих рецепторов [27], так и механизмов их функционирования в норме и патологии [24, 26, 28].

Подчеркнем, что аналогичных исследований, касающихся растворимых рецепторов Tas2R, в доступной литературе не найдено, а и исследования sRAGE при БА немногочисленны [7].

Начнем с обсуждения механизмов образования растворимых рецепторов. Существуют, как известно, три основных механизма [26]: 1) протолитическое расщепление существующего мембранного рецептора; 2) синтез и высвобождение растворимого рецептора, лишённого трансмембранного домена, посредством альтернативного сплайсинга мРНК; 3) высвобождение мембранных рецепторов во внеклеточных везикулах, таких как экзосомы.

Интересно, что большинство растворимых рецепторов образуются посредством нескольких механизмов, хотя часто в разных соотношениях.

Помимо рецепторов, растворимые формы ко-рецепторов могут также образовываться с помощью тех же процессов [26].

Стоит отметить, что растворимые рецепторы обладают аналогичной аффинностью, что и их мембрано-связанные рецепторы.

Согласно данным литературы [26], выделяют в основном пять возможных функциональных эффектов растворимых рецепторов (табл. 1).

Рассмотрим первую наиболее хорошо изученную функцию растворимых рецепторов — это связывание и нейтрализация их лигандов, действующая как рецепторы-ловушки. В этом случае связывание лиганда с растворимым рецептором препятствует связыванию лиганда с рецептором клеточной мембраны, снижая доступность лигандов для классической передачи сигналов с помощью мембранных рецепторов.

Если нейтрализующий растворимый рецептор образуется путем отщепления от мембранной формы, то возникает двойной негативный эффект на передачу сигналов цитокинов, поскольку отщепление рецептора приводит к высвобождению нейтрализующего рецептора-ловушки и прекращению передачи сигналов цитокинов.

Растворимые рецепторы, действующие как рецепторы-ловушки, были идентифицированы в каждом семействе рецепторов.

На рисунке 1 (см. 2-ю стр. обложки) приведена схема, иллюстрирующая один из основных

ТАБЛИЦА 1. ВОЗМОЖНЫЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ РАСТВОРИМЫХ РЕЦЕПТОРОВ

TABLE 1. POSSIBLE FUNCTIONAL EFFECTS OF SOLUBLE RECEPTORS

Могут действовать May act	Источники Sources
<b>1) как агенты, нейтрализующие соответствующие лиганды (рецепторы-ловушки)</b> 1) as agents, neutralizing contribute ligands (decoy receptors)	sIL-1R2 [31], sTNFR1, sTNFR2 [34], sIL-5Ra [37], sST2 [39], sIL-7R [19, 31], sIL-13R $\alpha$ 2 [8, 31]
<b>2) как агонисты, которые переносят лиганды (процесс транссигнализации)</b> 2) as agonists, transporting ligands (transsignalisation process)	IL-6/sIL-6/gp130 [31, 37]
<b>3) как стабилизаторы лигандов, увеличивающие биодоступность лигандов, проявляя агонистический эффект (функция стабилизации)</b> 3) as ligands stabilizers, increasing ligands' bioavailability, making agonistic effect (stabilisation function)	<b>Низкие концентрации sTNFR1/2 [15]</b> <b>Рекомбинантный sIL-7R-Fc [29], sIL-4R [36]</b> Low concentrations of sTNFR1/2 [15], Recombinant sIL-7R-Fc [29], sIL-4R [36]
<b>4) как факторы связывания мембранных белков («обратная передача сигнала»)</b> 4) as factors of membrane proteins binding ("reverse transmission of signal")	<b>«Обратная сигнализация» TNF [20]</b> "Reverse signalisation" of TNF [20]
<b>5) перенос растворимых рецепторов в экзосомах</b> 5) transport of soluble receptors inside exosomes	sEGFR (epidermal growth factor receptor) [42]

возможных механизмов (протеолиз) образования растворимых рецепторов и их основной возможный функциональный эффект (рецепторы-ловушки) на примере двух изучаемых нами растворимых рецепторов (sTas2R и sRAGE).

Е. Kefaloyianni [26] в качестве примеров приводит данные о том, что растворимые TNFR1 и TNFR2 могут связывать TNF *in vitro* и *in vivo* и ингибировать его последующие сигнальные функции [33].

Рекомбинантный sIL-5Ra [18] способен связывать IL-5 и ингибировать свои пролиферативные эффекты в эозинофилах *in vitro*, что предполагает, что природный sIL-5Ra имеет аналогичные функции. Также [23] растворимая форма рецептора ST2 связывается со своим лигандом IL-33, ингибируя его функцию *in vitro* и *in vivo*, понижая его кардиозащитное действие.

Свойства рецепторов-ловушек не ограничиваются растворимыми цитокиновыми рецепторами, а также распространяются и на растворимые корецепторы, однако большинство корецепторов обладают низкой или нулевой способностью связывать лиганд, и их функции в качестве ловушек требуют дополнительного взаимодействия с мембранными или растворимыми формами рецепторов [26].

Что касается второй функции растворимых рецепторов – лиганд-транспортной функции, то в этом случае связывание растворимого рецептора с лигандом может обеспечить «доставку» лиганда к определенной мишени, которая не может связывать лиганд самостоятельно или не может связывать его с высокой эффективностью.

Типичным примером является связывание комплекса IL-6/растворимый IL-6R с корецептором gp130 на поверхности клеток [37]. Хотя IL-6R в основном экспрессируется в иммунных клетках, корецептор gp130 широко экспрессируется. Коррецептор gp130 не обладает способностью связывать IL-6, и клетки, не экспрессирующие IL-6R, не реагируют на IL-6. Однако когда IL-6 связан с растворимым IL-6R, комплекс может связываться с gp130 на поверхности клеток, которые не экспрессируют IL-6R, и сделать таким образом их чувствительными к IL-6 (процесс трансигнализации).

Именно этот процесс трансигнализации обсуждается, наряду с классическим, при развитии системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких [1].

Следующая функция ряда растворимых рецепторов – это стабилизация своих лигандов, увеличивающая их биодоступность, вызывая при этом агонистический эффект.

Так, подобная функция обсуждается [26], в частности, для растворимых рецепторов TNFR1

и TNFR2. Было показано, что биологическая активность TNF может спонтанно снижаться, в основном из-за распада активных тримеров на неактивные мономеры. В то время как высокие концентрации растворимых TNFR1/2 могут нейтрализовать и ингибировать TNF, действуя как рецепторы-ловушки, низкие концентрации, как было показано [15], стабилизируют его тримерную форму, что приводит к продлению биологической активности TNF.

Этот пример подчеркивает [26] критическое влияние относительных концентраций лигандов и растворимых рецепторов в локальном микроокружении или в кровотоке и предполагает, что растворимые рецепторы могут выполнять различные функции локально (высокие концентрации) и системно (низкие концентрации).

Обсуждается [26] аналогичный механизм, который, по-видимому, существует для sIL-4R, который, как известно, блокирует секрецию IgE, нейтрализуя эндогенный IL-4 (функция рецептора-ловушки), но также усиливает, в зависимости от дозы, биологические эффекты экзогенно вводимого IL-4, предположительно, изменяя биораспределение цитокина (функция стабилизации) [36].

Аналогичные результаты были также получены для sIL-7R, который ингибирует функцию IL-7 *in vitro* посредством связывания и нейтрализации цитокина [1, 26].

Напротив, рекомбинантный sIL-7R-Fc усиливал IL-7-опосредованные эффекты *in vitro* и *in vivo*, что предполагает агонистический эффект. Последнее можно объяснить [2, 26] тем, что комплекс IL7/sIL-7R снижает IL-7R-опосредованную интернализацию IL-7, когда цитокин ограничен, что в конечном итоге увеличивает биоактивность IL-7.

Весьма интересной представляется функция растворимых рецепторов – функция их связывания с мембранными формами лигандов (так называемая обратная передача сигнала). Примером является обратная передача сигнала TNF. В этом случае TNF синтезируется как трансмембранный белок, который экспрессируется на поверхности клетки. Растворимые рецепторы TNF (TNFR), связываясь с мембранным TNF, инициируют сигнальные события в клетке, экспрессирующей TNF.

Таким образом, лиганд TNF действует как «рецептор», а рецептор TNFR действует как «лиганд», что известно как «обратная передача сигнала».

Обратная сигнализация TNF в моноцитах приводит к устойчивости к воспалительным агентам, таким как LPS [20].

Как было отмечено выше, в экзосомах может осуществляться перенос растворимых рецепторов между различными типами клеток, ибо одно из свойств экзосом заключается в их способности сливаться с клетками, обеспечивая перенос своего содержимого в другую клетку или тип клеток. Это предполагает потенциальную возможность переноса рецептора в клетку-мишень, которая обычно не экспрессирует этот рецептор. Циркулирующие экзосомы и их содержимое могут доставляться в органы, удаленные от места их образования.

Примером такого межорганного взаимодействия является один из EGFR (epidermal growth factor receptor), высвобождаемый в экзосомах клетками рака желудка, доставляемый и интегрируемый в плазматическую мембрану стромальных клеток печени, способствуя метастазированию в печень [42].

Таким образом, нами кратко рассмотрены принципиальные механизмы образования и функционирования растворимых рецепторов.

В целом некоторые растворимые рецепторы действуют как антагонисты и функционируют как растворимые рецепторы-ловушки, которые конкурируют с мембранными рецепторами за связывание с лигандом и, таким образом, инактивируют цитокин после связывания, так и агонистически при связывании со своим лигандом и, таким образом, способны активировать клетки, у которых отсутствует соответствующий рецептор на клеточной поверхности и которые обычно вообще не реагируют на цитокин.

Некоторые растворимые рецепторы способны осуществлять обе функции в зависимости от биологического контекста и, что, вероятно, также важно, от стехиометрии мембраносвязанных и растворимых рецепторов [31].

Ключевыми детерминантами функций растворимых рецепторов являются также их соотношение локальных и системных уровней, хотя все эти параметры в большинстве случаев остаются неизвестными [26].

Более подробно молекулярные механизмы образования растворимых цитокиновых рецепторов и их биологические функции для такого важного семейства цитокинов, как так называемые Th2-цитокины (табл. 2) в патологии, в частности при БА, рассмотрены в обзоре [28].

Несмотря на то что результаты исследований растворимых рецепторов в норме и патологии в некоторых случаях противоречивы и не до конца поняты [26], необходимо отметить, что растворимые рецепторы могут представлять собой как перспективные маркеры заболеваний, так и терапевтические средства.

Считается [26], что благодаря растворимости и способности циркулировать в крови их можно легко и неинвазивно измерять в образцах пациентов, получая информацию о тяжести, прогрессировании или ремиссии заболевания. Как нейтрализующие факторы, они обладают высокой специфичностью, связываются со своими мишенями с высоким сродством и могут быть подвергнуты дальнейшей инженерной модификации для усиления их биологической активности или корректировки их связывающих свойств.

Благодаря этим характеристикам попытки использовать растворимые рецепторы в качестве маркеров заболеваний и лекарств начались уже в середине 80-х годов, вскоре после открытия первых растворимых рецепторов [26].

В этом отношении представляет интерес обзор, сделанный еще в конце XX века [24]. Так, авторы полагают, что растворимые рецепторы играют важную роль в развитии заболеваний у человека, во многих случаях являясь, по видимому, неотъемлемой частью динамического взаимодействия между лигандами и их мембраносвязанными рецепторами в поддержании и восстановлении здоровья после патологического воздействия.

С другой стороны, в некоторых случаях нарушенная регуляция экспрессии растворимых рецепторов может способствовать патологии заболевания, что приводит к пониманию необходимости искать пути терапевтического применения, в частности на основе их действия в качестве ингибиторов действия цитокинов.

M.L. Heaney и D.W. Golde полагают, что, хотя ранние клинические испытания растворимых рецепторов выявили неожиданные токсические эффекты, вполне вероятно, что растворимые рецепторы присоединятся к гормонам, цитокинам и факторам роста в качестве признанных методов биологической терапии.

Что касается данных литературы относительно растворимых рецепторов как биомаркеров, растворимые рецепторы всех семейств цитокинов были обнаружены в повышенных или пониженных концентрациях в сыворотке крови (или других биологических жидкостях) при различных заболеваниях [26].

Список конкретных примеров постоянно растет. E. Kefaloyianni [26] приводит целый ряд примеров.

Так, уровень сывороточного IL-2Ra повышен у пациентов с различными онкологическими диагнозами [17] и при рассеянном склерозе [30]. Уровень сывороточного sIL-4R повышен при остеоартрите [38], БА [8, 25].

**ТАБЛИЦА 2. РАСТВОРИМЫЕ ФОРМЫ НЕКОТОРЫХ Th2-ЦИТОКИНОВ, ИХ ФУНКЦИЯ, МЕХАНИЗМ ОБРАЗОВАНИЯ (МОДИФИЦИРОВАНО ИЗ [27])**

TABLE 2. SOLUBLE FORMS OF SOME Th2 CYTOKINES, THEIR FUNCTION, MECHANISM OF FORMATION (MODIFIED FROM [27])

Рецептор цитокина Cytokine receptor	Активация с помощью Activation by	Наличие растворимой формы и ее функция Existence of soluble form and its function	Механизм образования Mechanism of formation
IL-5R $\alpha$	IL-5	Да, антагонист Yes, antagonist	Протеолиз, альтернативный сплайсинг Proteolysis, alternative splicing
Общая $\beta$ -цепь Common $\beta$ -chain	IL-5 (IL-3, GM-CSF)	Нет No	–
IL-4R $\alpha$	IL-4	Да, неясна Yes, not clear	Протеолиз, альтернативный сплайсинг Proteolysis, alternative splicing
IL-13R $\alpha$ 1	IL-4, IL-13	Да, агонист Yes, agonist	Неизвестен Not known
IL-13R $\alpha$ 2	IL-13	Да, антагонист Yes, antagonist	Протеолиз, альтернативный сплайсинг Proteolysis, alternative splicing
IL-17RA	IL-25 (IL-17A)	Да, антагонист Yes, antagonist	Неизвестен Not known
IL-25R	IL-25 (IL-17B)	Да, антагонист Yes, antagonist	Альтернативный сплайсинг Alternative splicing

Уровень растворимого IL-5Ra повышен в сыворотке крови пациентов с эозинофилией или мастоцитозом [41].

Растворимый ST2 является перспективным новым биомаркером для сердечно-сосудистых заболеваний [40].

Уровни TNFR1 и TNFR2 повышены при хронической болезни почек различного генеза и коррелируют с тяжестью заболевания и неблагоприятными исходами, включая сердечно-сосудистые заболевания и смертность, у этих пациентов [16].

В ряде случаев уровни рецепторов в сыворотке крови не только коррелируют с наличием или тяжестью заболевания, но и предсказывают прогрессирование заболевания. В последнем случае растворимые рецепторы могут использоваться в качестве прогностических маркеров прогрессирования заболевания.

Одним из примеров является прогностическая ценность уровней TNFR1 и TNFR2 в сыворотке

крови при диабетической нефропатии. У пациентов с диабетом 1 или 2 типа с более высокими циркулирующими уровнями был значительно более высокий риск прогрессирования заболевания [22].

Практически важным аспектом изучения растворимых рецепторов является возможность их терапевтического применения при ряде заболеваний в качестве антицитокиновой терапии [24, 26, 28].

Так, одним из известных примеров, упоминающихся в литературе, является применение растворимого цитокинового рецептора TNF $\alpha$  при целом ряде ревматологических заболеваний (анкилозирующем спондилоартрите, псориазе, псориатическом артрите). Речь идет о препарате этанерцепт, который, в частности, с успехом применяли отечественные исследователи [12] при лечении ревматоидного артрита.

Роль растворимого рецептора к конечным продуктам гликирования (RAGE) класса J [2] при БА в качестве рецептора-ловушки рассмотрена нами ранее [14].

В последние годы внимание астмологов привлекает патогенетическая роль при БА так называемых эктопических (выявляемых вне их канонических локализаций) нейросенсорных рецепторов – вкусовых рецепторов к горькому вкусу [9], эктопических обонятельных [4] и фоторецепторов [5]. Все эти рецепторы объединяет сигнализация, сопряженная с G-белком (GPCR).

К сожалению, данных об указанных эктопических растворимых рецепторах в доступной литературе не найдено. Тем не менее нами получены данные при исследовании больных с БА о ряде растворимых вкусовых рецепторах: Tas2R38 [2], Tas2R31 [6], Tas2R5 [10].

Наиболее важными общими характеристиками этих растворимых (плазменных, свободных) рецепторов при БА, согласно полученным нами данным [6, 9, 10], являются: 1) низкие плазменные уровни всех обсуждаемых Tas2R при аллергическом варианте БА по сравнению с неаллергическим вариантом заболевания; 2) корреляционный анализ выявил обратную корреляционную связь плазменных уровней рецепторов Tas2R с показателями, характеризующими бронхиальную проходимость; 3) выявлена корреляционная связь Tas2R с моноцитарно-макрофагальными клетками, с клетками гранулоцитарного ряда (нейтрофилами, эозинофилами, базофилами), а также с эпителиальными клетками бронхов.

Можно предположить, что растворимые рецепторы Tas2R (sTas2R), как и растворимые рецепторы цитокинов, обладают свойствами рецепторов-ловушек в тех сигнальных системах, которые опосредуют рецепторы Tas2R в соответствующих клеточных системах (гладкомышечные клетки бронхов, клетки воспаления).

Действительно, в подобном случае, учитывая характер корреляционной связи рецепторов Tas2R с показателями, характеризующими бронхиальную проходимость, а также с клеточными субпопуляциями, вполне логично допустить, что эффектом функционирования sTas2R при БА будет негативная регуляция как бронхиальной проходимости, так и тех патогенетических клеточных механизмов, которые опосредуются активацией мембранных рецепторов Tas2R, в частности IgE-зависимое высвобождение медиаторов воспаления из тучных клеток [21], ингибирование пролиферации и контрактильности гладкомышечных клеток бронхов, приводящей к ремоделированию и гиперреактивности [6, 26], ингибированию липосахарид-индуцированно-

го высвобождения лейкоцитами TNF $\alpha$ , IL-13, MCP-1 и других цитокинов [34].

Что касается патогенетической роли RAGE, то полагают, что RAGE играет жизненно важную роль в качестве ключевого медиатора в патогенезе БА, включая аллергическое воспаление, гиперреактивность, бронхоконстрикцию, ремоделирование бронхов [32]. При этом рецепторы sRAGE рассматриваются как рецепторы-ловушки [32].

Таким образом, судя по данным литературы и собственным данным, регулирующая роль растворимых форм рецепторов, участвующих в патогенезе БА, прежде всего цитокинов, а также sTas2R и sRAGE, может рассматриваться сквозь призму функций соответствующих мембранных рецепторов. В этом случае растворимым формам рецепторов отводится роль белков-ловушек, блокирующих клеточные функции, опосредуемые мембранными рецепторами.

Таким образом, при БА обсуждаемые растворимые рецепторы цитокинов и sRAGE оказывают положительный регуляторный эффект, а sTas2R – негативный (рис. 2, см. 2-ю стр. обложки).

Если рассматривать функцию sRAGE и sTas2R рецепторов с позиции других известных функций растворимых рецепторов, в частности агонистической по отношению к мембранному рецептору, то необходимо учитывать и то, что растворимые рецепторы могут осуществлять обе функции (антагониста и агониста) в зависимости от биологического контекста [3] и необходимо учитывать также и стехиометрию мембраносвязанных и растворимых рецепторов [31].

Именно эта задача ставится нами при изучении сигнальных систем при БА, связанных с sRAGE и sTas2R, представленных практически во всех клетках, участвующих в аллергическом воспалении при БА.

Решение этой задачи позволит получить дополнительно принципиальные данные для осмысления регулирующей роли этих сигнальных систем.

Необходимо отметить, что заслуживает большого внимания монография В.В. Новикова [11], в которой подводится итог многолетней работы по изучению регуляторной роли в иммунном ответе растворимых дифференцировочных молекул клеток иммунной системы при целом ряде воспалительных процессов (аллергических заболеваниях, болезни легких, псориазе и других). Весьма интересны представления автора [11] о «шторме» растворимых дифференцировочных молекул при тяжелом течении COVID-19.

Подводя итог, следует подчеркнуть, что стержневым фактором концепции растворимых рецепторов является их активный регу-

ляторный характер как в норме, так и в патологии, а направленность влияния зависит от целого ряда условий: конкретного типа клетки, специфики лиганда и самих рецепторов, стехиометрии растворимых и мембраносвязанных рецепторов, клеточного микроокружения, а также от специфики и активности патологического процесса.

Дальнейшая разработка концепции должна учитывать как диагностическую (биомаркер),

прогностическую, так и возможную лечебную задачу.

В качестве заключения следует сказать, что учет при БА баланса функций растворимых и мембраносвязанных рецепторов клеток, участвующих в патогенезе заболевания, особенно важен при разработке потенциально новой таргетной терапии БА, где мишенью являются рецепторы Tas2R [6, 26] и RAGE [14].

## Список литературы / References

1. Виткина Т.И., Сидлецкая К.А. Роль интерлейкин-6 сигналинга в развитии системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания, 2018. № 69. С. 97-106. [Vitkina T.I., Sidletskaya K.A. The role of interleukin-6 signaling in development of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Byulleten fiziologii i patologii dykhaniya = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*, 2018, no. 69, pp. 97-106. (In Russ.)]
2. Гусев Е.Ю., Зотова Н.В., Журавлева Ю.А., Черешнев В.А. Физиологическая и патогенетическая роль рецепторов-мусорщиков у человека // Медицинская иммунология, 2020. Т. 22, № 1. С. 7-48. [Gusev E.Yu., Zotova N.V., Zhuravleva Yu.A., Chereshev V.A. Physiological and pathogenic role of scavenger receptors in humans. *Meditsinskaya Immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2020, Vol. 22, no. 1, pp. 7-48. (In Russ.)] doi:10.15789/1563-0625-PAP-1893.
3. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008. 552 с. [Ketlinsky S.A., Simbirtsev A.S. Cytokines]. St. Petersburg: Foliant, 2008. 552 p.
4. Минеев В.Н. Эктопические обонятельные рецепторы в респираторной системе // Пульмонология, 2019. Т. 29, № 6. С. 734-738. [Mineev V.N. Ectopic olfactory receptors in the respiratory system. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology*, 2019, Vol. 29, no. 6, pp. 734-738. (In Russ.)]
5. Минеев В.Н. Эктопические фоторецепторы при бронхиальной астме: возможная патогенетическая роль // Иммунопатология, аллергология, инфектология, 2020. № 2. С. 34-40. [Mineev V.N. Ectopic photoreceptors in bronchial asthma: possible pathogenetic role. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya = Immunopathology, Allergology, Infectology*, 2020, no. 2, pp. 34-40. (In Russ.)]
6. Минеев В.Н., Нёма М.А., Трофимов В.И. Эктопические вкусовые рецепторы TAS2R31 в сыворотке крови при различных вариантах бронхиальной астмы // Тихоокеанский медицинский журнал, 2021. № 1. С. 68-71. [Mineev V.N., Nyoma M.A., Trofimov V.I. Ectopic taste buds TAS2R31 in blood serum in different types of bronchial asthma. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*, 2021, no. 1, pp. 68-71. (In Russ.)]
7. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н. Феномен гликирования белков при бронхиальной астме // Университетский терапевтический вестник, 2023. Т. 5, № 4. С. 73-81. [Mineev V.N., Sorokina L.N. Protein glycation phenomenon in bronchial asthma. *Universitetskiy terapevticheskiy vestnik = University Therapeutic Journal*, 2023, Vol. 5, no. 4, pp. 73-81. (In Russ.)]
8. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Трофимов В.И., Нёма М.А., Иванов В.А. Рецепторы к интерлейкину-4 и -13: строение, функция и генетический полиморфизм // Пульмонология, 2010. № 3. С. 113-119. [Mineev V.N., Sorokina L.N., Trofimov V.I., Nema M.A., Ivanov V.A. Interleukin-4 and -13 receptors: structure, function, and genetic polymorphism. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology*, 2010, no. 3, pp. 113-119. (In Russ.)]
9. Минеев В.Н., Трофимов В.И., Нёма М.А., Кузикова А.А. Вкусовые рецепторы к горькому вкусу в сыворотке крови при бронхиальной астме (гипотеза) // Пульмонология, 2017. Т. 27, № 5. С. 567-572. [Mineev V.N., Trofimov V.I., Nyoma M.A., Kuzikova A.A. Bitter taste receptors in serum of patients with asthma (a hypothesis). *Pulmonologiya = Russian Pulmonology*, 2017, Vol. 27, no. 5, pp. 567-572. (In Russ.)]
10. Нёма М.А., Минеев В.Н., Муркина Р.Г., Садовая В.В. Ассоциация плазменных уровней эктопического вкусового рецептора TAS2R5 с клинико-функциональными характеристиками бронхиальной астмы // Университетский терапевтический вестник, 2025. Т. 7, № 2. С. 84-92. [Nyoma M.A., Mineev V.N., Murkina R.G., Sadovaya V.V. Association of plasma levels of the TAS2R5 ectopic taste receptor with clinical and functional characteristics of bronchial asthma. *Universitetskiy terapevticheskiy vestnik = University Therapeutic Journal*, 2025, Vol. 7, no. 2, pp. 84-92. (In Russ.)]
11. Новиков В.В. Растворимые дифференцировочные молекулы при воспалительных процессах (Вторая жизнь белков): монография. Нижний Новгород: Гладкова О.В. «Издательский салон», 2022. 212 с. [Novikov V.V. Soluble Differentiation Molecules in Inflammatory Processes (The Second Life of Proteins): Monograph]. Nizhny Novgorod: Gladkova O.V. Izdatelskiy salon, 2022. 212 p.

12. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Препарат этанерцепт в современной ревматологии // Научно-практическая ревматология, 2010. Т. 48, № 3. С. 78-82. [Sigidin Ya.A., Lukina G.V. The drug etanercept in modern rheumatology. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*, 2010, Vol. 48, no. 3, pp. 78-82. (In Russ.)]
13. Симбирцев А.С. Иммунофармакологические аспекты системы цитокинов // Бюллетень сибирской медицины, 2019. Т. 18, № 1. С. 84-95. [Simbirtsev A.S. Immunopharmacological aspects of the cytokine system. *Byulleten sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*, 2019, Vol. 18, no. 1, pp. 84-95. (In Russ.)]
14. Сорокина Л.Н., Минеев В.Н., Павлова А.С., Трофимов В.И. Роль рецептора к конечным продуктам гликирования (RAGE) в патогенезе бронхиальной астмы // Пульмонология, 2025. Т. 35, № 1. С. 95-101. [Sorokina L.N., Mineev V.N., Pavlova A.S., Trofimov V.I. The role of the receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) in the pathogenesis of asthma. *Pulmonologiya = Pulmonologiya*, 2025, Vol. 35, no. 1, pp. 95-101. (In Russ.)]
15. Aderka D., Engelmann H., Maor Y., Brakebusch C., Wallach D. Stabilization of the bioactivity of tumor necrosis factor by its soluble receptors. *J. Exp. Med.*, 1992, Vol. 175, no. 2, pp. 323-329.
16. Bae E., Cha R.H., Kim Y.C., An J.N., Kim D.K., Yoo K.D., Lee S.M., Kim M.H., Park J.T., Kang S.W., Park J.Y., Lim C.S., Kim Y.S., Yang S.H., Lee J.P. Circulating TNF receptors predict cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Medicine*, 2017, Vol. 96, no. 19, e6666. doi: 10.1097/MD.0000000000006666.
17. Bien E., Balcerska A. Serum soluble interleukin 2 receptor alpha in human cancer of adults and children: a review. *Biomarkers*, 2008, Vol. 13, no. 1, pp. 1-26.
18. Cameron L., Christodoulou P., Lavigne F., Nakamura Y., Eidelman D., McEuen A., Walls A., Tavernier J., Minshall E., Moqbel R., Hamid Q. Evidence for local eosinophil differentiation within allergic nasal mucosa: inhibition with soluble IL-5 receptor. *J. Immunol.*, 2000, Vol. 164, no. 3, pp. 1538-1545.
19. Crawley A.M., Faucher S., Angel J.B. Soluble IL-7R alpha (sCD127) inhibits IL-7 activity and is increased in HIV infection. *J. Immunol.*, 2010, Vol. 184, no. 9, pp. 4679-4687.
20. Eissner G., Kirchner S., Lindner H., Kolch W., Janosch P., Grell M., Scheurich P., Andreesen R., Holler E. Reverse signaling through transmembrane TNF confers resistance to lipopolysaccharide in human monocytes and macrophages. *J. Immunol.*, 2000, Vol. 164, no. 12, pp. 6193-6198.
21. Ekoff M., Choi J.H., James A., Dahlén B., Nilsson G., Dahlén S.E. Bitter taste receptor (TAS2R) agonists inhibit IgE-dependent mast cell activation. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2014, Vol. 134, no. 2, pp. 475-478.
22. Gohda T., Niewczas M.A., Ficociello L.H., Walker W.H., Skupien J., Rosetti F., Cullere X., Johnson A.C., Crabtree G., Smiles A.M., Mayadas T.N., Warram J.H., Krolewski A.S. Circulating TNF receptors 1 and 2 predict stage 3 CKD in type 1 diabetes. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2012, Vol. 23, no. 3, pp. 516-524.
23. Hayakawa H., Hayakawa M., Kume A., Tominaga S. Soluble ST2 blocks interleukin-33 signaling in allergic airway inflammation. *J. Biol. Chem.*, 2007, Vol. 282, no. 36, pp. 26369-26380.
24. Heaney M.L., Golde D.W. Soluble receptors in human disease. *J. Leukoc. Biol.*, 1998, Vol. 64, no. 2, pp. 135-146.
25. Hytönen A.M., Löwhagen O., Arvidsson M., Balder B., Björk A.L., Lindgren S., Hahn-Zoric M., Hanson L.A., Padyukov L. Haplotypes of the interleukin-4 receptor alpha chain gene associate with susceptibility to and severity of atopic asthma. *Clin. Exp. Allergy*, 2004, Vol. 34, no. 10, pp. 1570-1575.
26. Kefaloyianni E. Soluble forms of cytokine and growth factor receptors: mechanisms of generation and modes of action in the regulation of local and systemic inflammation. *FEBS Lett.*, 2022, Vol. 596, no. 5, pp. 589-606.
27. Levine S.J. Molecular mechanisms of soluble cytokine receptor generation. *J. Biol. Chem.*, 2008, Vol. 283, no. 21, pp. 14177-14181.
28. Lokau J., Garbers C. Biological functions and therapeutic opportunities of soluble cytokine receptors. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2020, Vol. 55, no. 4, pp. 94-108.
29. Lundström W., Highfill S., Walsh S.T., Beq S., Morse E., Kockum I., Alfredsson L., Olsson T., Hillert J., Mackall C.L. Soluble IL7R $\alpha$  potentiates IL-7 bioactivity and promotes autoimmunity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2013, Vol. 110, no. 19, pp. E1761-1770.
30. Maier L.M., Anderson D.E., Severson C.A., Baecher-Allan C., Healy B., Liu D.V., Wittrup K.D., de Jager P.L., Hafler D.A. Soluble IL-2RA levels in multiple sclerosis subjects and the effect of soluble IL-2RA on immune responses. *J. Immunol.*, 2009, Vol. 182, no. 3, pp. 1541-1547.
31. Mantovani A., Locati M., Vecchi A., Sozzani S., Allavena P. Decoy receptors: a strategy to regulate inflammatory cytokines and chemokines. *Trends Immunol.*, 2001, Vol. 22, no. 6, pp. 328-336.
32. Milutinovic P.S., Alcorn J.F., Englert J.M., Crum L.T., Oury T.D. The receptor for advanced glycation end products is a central mediator of asthma pathogenesis. *Am. J. Pathol.*, 2012, Vol. 181, no. 4, pp. 1215-1225.
33. Mohler K.M., Torrance D.S., Smith C.A., Goodwin R.G., Stremler K.E., Fung V.P., Madani H., Widmer M.B. Soluble tumor necrosis factor (TNF) receptors are effective therapeutic agents in lethal endotoxemia and function simultaneously as both TNF carriers and TNF antagonists. *J. Immunol.*, 1993, Vol. 151, no. 3, pp. 1548-1561.

34. Orsmark-Pietras C., James A., Konradsen J.R., Nordlund B., Söderhäll C., Pulkkinen V., Pedroletti C., Daham K., Kupczyk M., Dahlén B., Kere J., Dahlén S.E., Hedlin G., Melén E. Transcriptome analysis reveals upregulation of bitter taste receptors in severe asthmatics. *Eur. Respir. J.*, 2013, Vol. 42, no. 1, pp. 65-78.
35. Rubin L.A., Kurman C.C., Fritz M.E., Biddison W.E., Boutin B., Yarchoan R., Nelson, D. L. Soluble interleukin 2 receptors are released from activated human lymphoid cells in vitro. *J. Immunol.*, 1985, no. 135, pp. 3172-3177.
36. Sato T.A., Widmer M.B., Finkelman F.D., Madani H., Jacobs C.A., Grabstein K.H., Maliszewski C.R. Recombinant soluble murine IL-4 receptor can -inhibit or enhance IgE responses in vivo. *J. Immunol.*, 1993, Vol. 150, no. 7, pp. 2717-2723.
37. Schumertl T., Lokau J., Rose-John S., Garbers C. Function and proteolytic generation of the soluble interleukin-6 receptor in health and disease. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res.*, 2022, Vol. 1869, no. 1, 119143. doi: 10.1016/j.bbamcr.2021.119143.
38. Silvestri T., Pulsatelli L., Dolzani P., Facchini A., Meliconi R. Elevated serum levels of soluble interleukin-4 receptor in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2006, Vol. 14, no. 7, pp. 717-719.
39. Tong A., Yang H., Yu X., Wang D., Guan J., Zhao M., Li J. Mechanisms and novel therapeutic roles of bitter taste receptors in diseases. *Theranostics*, 2025, Vol. 15, no. 9, pp. 3961-3978.
40. Vallejo-Vaz A.J. Novel biomarkers in heart failure beyond natriuretic peptides – the case for soluble ST2. *Eur. Cardiol.*, 2015, Vol. 10, no. 1, pp. 37-41.
41. Wilson T.M., Maric I., Shukla J., Brown M., Santos C., Simakova O., Khoury P., Fay M.P., Kozhich A., Kolbeck R., Metcalfe D.D., Klion A.D. IL-5 receptor  $\alpha$  levels in patients with marked eosinophilia or mastocytosis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2011, Vol. 128, no. 5, pp. 1086-1092.e1-3.
42. Zhang H., Deng T., Liu R., Bai M., Zhou L., Wang X., Li S., Wang X., Yang H., Li J., Ning T., Huang D., Li H., Zhang L., Ying G., Ba Y. Exosome-delivered EGFR regulates liver microenvironment to promote gastric cancer liver metastasis. *Nat. Commun.*, 2017, Vol. 8, 15016. doi: 10.1038/ncomms15016.

**Авторы:**

**Минеев В.Н.** — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии имени академика М.В. Черноруцкого ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Сорокина Л.Н.** — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии имени академика М.В. Черноруцкого ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Нёма М.А.** — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии имени академика М.В. Черноруцкого ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Павлова А.С.** — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии имени академика М.В. Черноруцкого ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Муркина Р.Г.** — клинический ординатор кафедры госпитальной терапии имени академика М.В. Черноруцкого ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Authors:**

**Mineev V.N.**, PhD, MD (Medicine), Professor, M. Chernorutskiy Department of Hospital Therapy, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Sorokina L.N.**, PhD, MD (Medicine), Professor, M. Chernorutskiy Department of Hospital Therapy, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Nyoma M.A.**, PhD (Medicine), Associate Professor, M. Chernorutskiy Department of Hospital Therapy, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Pavlova A.S.**, PhD (Medicine), Assistant Professor, M. Chernorutskiy Department of Hospital Therapy, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Murkina R.G.**, Clinical Resident, M. Chernorutskiy Department of Hospital Therapy, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 04.08.2025

Отправлена на доработку 05.08.2025

Принята к печати 11.08.2025

Received 04.08.2025

Revision received 05.08.2025

Accepted 11.08.2025

# РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ОРГАНИЗМА ТЕПЛОКРОВНЫХ К ГИПОКСИИ В РЕАЛИЗАЦИИ ЭФФЕКТОРНЫХ ФУНКЦИЙ НЕЙТРОФИЛОВ В МОДЕЛИ АДЬЮВАНТ- ИНДУЦИРОВАННОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Пухаева Е.Г., Бадтиев А.К., Саламова Ф.Э., Дзгоев С.Г., Купеева А.М.

*Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН «Федеральный научный центр “Владикавказский научный центр” Российской академии наук», г. Владикавказ, Республика Северная Осетия – Алания, Россия*

**Резюме.** Гипоксия может выступать одновременно причиной и следствием патогенетических механизмов инфекционных, аутовоспалительных и аутоиммунных процессов. Учитывая, что популяции человека и животных генетически гетерогенны по резистентности организма к недостатку кислорода, современный подход к прогнозированию и терапии заболеваний, связанных с нарушением иммунной регуляции организма, требует учета роли гипоксии в реализации патогенетических механизмов воспаления. Цель исследования – дать оценку особенностям реализации эффекторных функций нейтрофилов в норме и на фоне индуцированного воспалительного процесса у животных с генетически предопределенной высокой и низкой устойчивостью к гипоксии. Материалом для исследования послужили 8-месячные самцы крыс с генетически обусловленной толерантностью к гипоксии (высокоустойчивая линия ВУ/SmY; низкоустойчивая линия НУ/SmY), весом 400-450 г. Крысам опытных групп линий ВУ/SmY, НУ/SmY индуцировали развитие иммунных реакций в модели ревматоидного артрита (РА). Через 35 дней отобранную у животных кровь инкубировали с суспензией туши (1:10). Зафиксированные в парах формалина мазки окрашивали 0,5%-ным раствором метиленового синего, анализировали при 400-кратном увеличении микроскопа. Рассчитывали фагоцитарный индекс (ФИ), фагоцитарное число (ФЧ), количество суицидального нетоза с частичной и полной деконденсацией хроматина. Достоверность различий в группах оценивали по критерию Манна–Уитни и t-критерию Стьюдента. В контрольных группах животных НУ/SmY и ВУ/SmY ФИ и ФЧ нейтрофилов достоверно не различались (52,5%/49%; 1,68/1,80 соответственно). В опытных группах ФИ нейтрофилов линии НУ/SmY (66 %,  $p \leq 0,05$ ) превышал таковой у группы линии ВУ/SmY (56%). При системном воспалении ФИ нейтрофилов в группе низкоустойчивых крыс увеличивался в 1,26 ( $p \leq 0,05$ ) раза, а количество нейтрофилов, захватывающих по 2-8 частиц, – в 1,3 ( $p \leq 0,01$ ) раза на фоне здоровых. В опытной

## Адрес для переписки:

Пухаева Елена Георгиевна  
Институт биомедицинских исследований  
363110, Россия, Республика Северная Осетия – Алания,  
Пригородный р-н, с. Михайловское, ул. Вильямса, 1.  
Тел.: 8 (928) 491-16-91.  
E-mail: medgenetika435@yandex.ru

## Address for correspondence:

Elena G. Pukhaeva  
Institute of Biomedical Research  
1 Williams St  
Mikhailovskoye village, Prigorodny District,  
Republic of North Ossetia–Alania  
363110 Russian Federation  
Phone: +7 (928) 491-16-91.  
E-mail: medgenetika435@yandex.ru

## Образец цитирования:

Е.Г. Пухаева, А.К. Бадтиев, Ф.Э. Саламова, С.Г. Дзгоев, А.М. Купеева «Роль генетически обусловленной устойчивости организма теплокровных к гипоксии в реализации эффекторных функций нейтрофилов в модели адьювант-индуцированного ревматоидного артрита» // Медицинская иммунология, 2026. Т. 28, № 1. С. 31-42.  
doi: 10.15789/1563-0625-TRO-3217

© Пухаева Е.Г. и соавт., 2026  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

## For citation:

E.G. Pukhaeva, A.K. Badtiev, F.E. Salamova, S.G. Dzgoev, A.M. Kupeeva “The role of genetically determined hypoxia resistance in warm-blooded animals related to the neutrophil effector functions in experimental adjuvant-induced rheumatoid arthritis”, *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2026, Vol. 28, no. 1, pp. 31-42.  
doi: 10.15789/1563-0625-TRO-3217

© Pukhaeva E.G. et al., 2026  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License  
DOI: 10.15789/1563-0625-TRO-3217

группе ВУ/SmY, где зафиксирован 1,81% более эффективных нейтрофилов, способных поглощать от 9 до 12 частиц ( $p \leq 0,01$ ), ФИ был в 1,2 раза ниже такового у линии НУ/SmY. В процесс суицидального нетоза у здоровых крыс ВУ/SmY вовлечено в 1,4 ( $p \leq 0,05$ ) раза нейтрофилов больше, чем у аналогичной группы линии НУ/SmY. Системное воспаление в группе НУ/SmY вызывало двукратный рост NETs (19,67%), что в 1,7 раза превышало показатели опытной группы ВУ/SmY. У организмов с генетически обусловленной низкой устойчивостью к гипоксии на фоне воспалительного процесса существует большее напряжение на клеточно-опосредованное звено иммунитета в процессе ликвидации флоггена по сравнению с высокоустойчивыми, что может являться причиной развития у них более тяжелых патогенетических форм воспалительных и аутоиммунных заболеваний.

*Ключевые слова:* системное воспаление, эффекторные функции нейтрофилов, фагоцитоз, нетоз, генетически обусловленная устойчивость к гипоксии, ревматоидный артрит

## THE ROLE OF GENETICALLY DETERMINED HYPOXIA RESISTANCE IN WARM-BLOODED ANIMALS RELATED TO THE NEUTROPHIL EFFECTOR FUNCTIONS IN EXPERIMENTAL ADJUVANT-INDUCED RHEUMATOID ARTHRITIS

Pukhaeva E.G., Badtiev A.K., Salamova F.E., Dzgoev S.G., Kupeeveva A.M.

*Institute of Biomedical Research, Vladikavkaz Research Center, Russian Academy of Sciences, Vladikavkaz, Republic of North Ossetia–Alania, Russian Federation*

**Abstract.** Hypoxia can be both a cause and a consequence of pathogenic events in the infectious, autoinflammatory, and autoimmune processes. Given that human and animal populations are genetically heterogeneous in terms of whole-body resistance to oxygen deficiency, the modern approach to predicting and treating diseases associated with impaired immune regulation requires taking into account the role of hypoxia among pathogenetic mechanisms of inflammation. The purpose of the study was to evaluate the features of neutrophil effector functions under normal conditions and in presence of an induced inflammatory process in animals with genetically predetermined high and low resistance to hypoxia. For our studies, we used 8-month-old male rats of two breedings with different genetic tolerance to hypoxia (highly resistant HR/SmY line; and low-resistant LR/SmY line), weighing 400–450 g. Rats from the experimental groups of the HR/SmY and LR/SmY lines were induced to develop immune responses in a model of rheumatoid arthritis (RA). After 35 days, the blood samples from the animals were incubated with Indian ink suspension (1:10). The smears fixed in formalin vapor were stained with 0.5% methylene blue solution and analyzed with light microscopy (400×). Phagocytic index (PHI), phagocytic number (PN), and the number of suicidal netosis with partial and complete chromatin decondensation were calculated. The significance of differences in the groups was assessed by the Mann–Whitney test and the Student’s t-test. PHI and PN of neutrophils did not significantly differ between control groups of LR/SmY and HR/SmY animals (52.5%/49%; 1.68/1.80, respectively). In experimental groups, the PHI of neutrophils of LR/SmY line (66%,  $p \leq 0.05$ ) exceeded that of the HR/SmY line (56%). With systemic inflammation model, the PHI of neutrophils in the group of low-tolerance rats increased by 1.26 ( $p \leq 0.05$ ) times, and the number of neutrophils capturing 2–8 particles increased by 1.3 ( $p \leq 0.01$ ) times in healthy rats. In experimental HR/SmY group, 1.81% of more active neutrophils absorbing 9 to 12 particles ( $p \leq 0.01$ ) were recorded, with PHI was 1.2 times lower than that of the LR/SmY line. In healthy HR/SmY rats, higher ratio of neutrophils (1.4-fold increase) was involved in the process of suicidal netosis than in similar group of the LR/SmY line ( $p \leq 0.05$ ). Systemic inflammation in the LR/SmY group caused a twofold increase in NETs (19.67%), which was 1.7 times higher than in the experimental HR/SmY group. The organisms with genetically determined low resistance to hypoxia, when accompanied by inflammatory process, show higher burden on cell immunity in the course of phlogogen elimination as compared to highly resistant ones, which may predispose them for more severe pathogenic forms of inflammatory and autoimmune diseases.

*Keywords:* systemic inflammation, neutrophils, effector functions, phagocytosis, netosis, resistance to hypoxia, genetic factors, rheumatoid arthritis

## Введение

На современном этапе проблема диагностики и лечения различных инфекционных, аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваний имеет высокую социально-экономическую значимость, как в Российской Федерации, так и во всем мире, поскольку только ежегодная летальность от инфекционных заболеваний составляет 33% от общего количества зарегистрированных смертей [9]. Новые аспекты патогенетических механизмов системной воспалительной реакции, на которые следует обратить внимание, могут лежать в области изучения роли недостаточной оксигенации тканей в реализации клинических признаков заболеваний.

Гипоксия, являясь патологическим процессом, обуславливающим нарушение энергообеспечения органов и тканей, пластических процессов в них на фоне недостаточности биологического окисления, может выступать одновременно причиной и следствием воспалительного процесса [6, 20]. Условия микросреды в очагах воспаления, формирующиеся в результате нарушения оттока продуктов нормального и нарушенного обмена веществ, щелочных буферных систем, характеризуются низким содержанием кислорода и глюкозы, высоким содержанием лактата и недоокисленных соединений, обуславливающих развитие метаболического ацидоза. Регуляцию кислородного гомеостаза на клеточном, тканевом и организменном уровне осуществляет индуцируемый гипоксией ключевой транскрипционный фактор HIF-1 $\alpha$ , формирующий адаптационные механизмы клеток и тканей к недостаточной оксигенации через трансактивацию широкого спектра генов. Активируемое индуцируемым гипоксией HIF-1 $\alpha$  метаболическое перепрограммирование клеток миелоидного ряда предполагает использование доступного для выработки энергии субстрата за счет гликолиза, что обеспечивает повышение продукции АТФ усиление эффекторных свойств и способности нейтрофилов к инфильтрации в поврежденные ткани [12, 21]. Необходимо отметить, что в условиях воспаления HIF может проявлять как противовоспалительную, так и провоспалительную функции [13], поскольку существует взаимосвязь между активируемым гипоксией ключевым транскрипционным фактором HIF-1 $\alpha$  и регулятором воспаления ядерным фактором NF- $\kappa$ B, опосредующим совместно с TLR4, дифференциальную экспрессию генов провоспалительных цитокинов [19]. Генерализация воспаления осуществляется на фоне метаболической поддержки и модификации энергообеспечения клеточных звеньев иммунитета, неконтролируемой обратной положительной связи между процессами ак-

тивации и избыточной продукции медиаторов острофазового ответа, включая провоспалительные цитокины – IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$  [1, 3].

Устойчивость к гипоксии в человеческой популяции неоднородна и генетически обусловлена. P.W. Hochachka показано наличие различного профиля энергетических процессов, физиологических, биохимических показателей в исследованных выборках из коренного населения Анд (кечуа), Гималаев (шерпы), жителей горных районов Африки, живущих в области высокогорья по сравнению с группой, сформированной из населения равнин [18]. В популяции жителей Тибета описано наличие генетической сигнатуры в гене белка 2, содержащего домен пролилгидроксилазы (PHD2). Такой гипероморфный гаплотип PHD2 (D4E/C127S) и специфический гаплотип HIF2- $\alpha$  перенастраивают путь HIF, способствуя манифестации адаптивных механизмов к условиям высокогорья [16, 22].

Гетерогенность толерантности организмов к недостаточной оксигенации характерна и для животных. Крысы, обладающие разной степенью устойчивости к гипоксии, отобранные из популяции Wistar, демонстрируют отличие механизмов и выраженности системной воспалительной реакции. У низкоустойчивых к гипоксии животных наблюдается повышенная экспрессия NF- $\kappa$ B и HIF-1 $\alpha$  в печени, IL-1 $\beta$  и С-реактивного белка. У высокоустойчивых к гипоксии крыс уровень противовоспалительного цитокина IL-10 в острую фазу воспаления выше, а количественные показатели цитокина TGF- $\beta$ , контролирующего пролиферацию и клеточную дифференцировку ниже, чем у восприимчивых к гипоксии крыс. В процессе развития системных воспалительных заболеваний особая роль принадлежит взаимодействию флогенных факторов с иммунокомпетентными клетками в условиях усугубляющейся гипоксии. Являясь универсальными пластичными элементами врожденной иммунной системы, нейтрофилы в условиях недостатка кислорода активируются через HIF-1 $\alpha$ . Поскольку нейтрофильные гранулоциты, выполняя эффекторные функции (фагоцитоз, дегрануляция, нетоз) обеспечивают внутри- и внеклеточный киллинг, функциональные нарушения в них могут привести к патогенетическим процессам, связанным с развитием иммунодефицитных состояний, аутоиммунных заболеваний и развитию хронических инфекционных процессов. Исследования показали, что фармакологическая модуляция эффекторных функций нейтрофилов оказывает положительное влияние на эффективность лечения больных [15].

Учитывая сказанное выше, современный подход к прогнозированию и терапии заболеваний,

связанных с нарушением иммунной регуляции организма, требует учета вариативности генетической обусловленности организмов по резистентности к недостатку кислорода, сопряженной с различной экспрессией индуцируемого гипоксией фактора HIF-1 $\alpha$ , запускающего механизмы воспалительного ответа. Ввиду недостаточности подобных исследований, нами поставлена **цель исследования** – дать оценку особенностям реализации эффекторных функций нейтрофилов в норме и на фоне индуцированного воспалительного процесса у животных с закрепленной генетически высокой и низкой устойчивостью к гипоксии. Задачи исследования: оценить способность нейтрофильных гранулоцитов к фагоцитозу и образованию нейтрофильных внеклеточных ловушек у здоровых животных и на фоне индуцированного аутоиммунного ревматоидного артрита (РА) у крыс с разной резистентностью к гипоксии.

## Материалы и методы

Материалом для исследования послужили самцы крыс с генетически обусловленной толерантностью к гипоксии (линия ВУ/SmY – высокоустойчивые к гипоксии; линия НУ/SmY – низкоустойчивые к гипоксии), произведенные в Филиале «Андреевка» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России.

### Дизайн эксперимента

Животных в возрасте 8 месяцев, весом 400–450 г, разделяли на четыре экспериментальные группы по 10 крыс в каждой. Крысам 1-й, 2-й контрольных групп (самцы линий ВУ/SmY и НУ/SmY соответственно) вводили растворители (вазелиновое масло (жидкий парафин)) из расчета 0,1 мл на 200 г массы тела в тазовую конечность. Самцам линий ВУ/SmY и НУ/SmY (опытные группы 3-я, 4-я соответственно) моделировали РА, индуцируя развитие иммунных реакций подкожной инъекцией в правую заднюю конечность полного адьюванта Фрейнда ПАФ (Difco Laboratories (Detroit, США) из расчета 0,1 мл на 200 г массы тела [2]. Через 35 дней от начала формирования модели из сердца под общим наркозом (Золетил) отбирали кровь, которую стабилизировали гепарином с конечной концентрацией антикоагулянта 50 МЕ/мл. Для оценки уровней индуцированного фагоцитоза и нетоза нейтрофилов образцы крови подогревали в термостате до 37 °С, предварительно смешав их в соотношении 10:1 с суспензией туши, разведенной физраствором хлорида натрия в соотношении 1:1000. Для оценки индуцированного нетоза пробы инкубировали в термостате в течение 30 минут при 37 °С; для оценки индуцированного фагоци-

тоза – при 38 °С. По окончании инкубации пробы тщательно перемешивали и, отбирая из каждого образца по 3 мкл, изготавливали стандартизированные по толщине мазка микропрепараты при помощи аппарата для мазков Vision (Австрия). Высушенные при комнатной температуре препараты фиксировали в парах формалина 25 мин при 37 °С и окрашивали 0,5%-ным раствором метиленового синего в течение 3 минут. Мазки анализировали при 400-кратном увеличении микроскопа Primo Star (Zeiss). Для оценки фагоцитарной активности (ФА) сегментоядерных гранулоцитов анализировали по 100 клеток на каждую крысу (1000 нейтрофилов на каждую точку эксперимента). Фиксировали количество фагоцитирующих нейтрофилов (ФН) и количество поглощенных частиц. Рассчитывали фагоцитарный индекс, фагоцитарное число (ФЧ) [8, 11]:

$$\text{ФИ} = \frac{\text{ФН}}{\text{общее число проанализированных нейтрофилов}} \times 100; \text{ФЧ} = \frac{\text{ПЧ}}{\text{ФН}}$$

В поле зрения микроскопа (увеличение 400 $\times$ ) регистрировали нейтрофилы с выходом хроматина из цитоплазмы. Исследовали по 150 сегментоядерных гранулоцитов на каждое животное (1500 клеток на точку эксперимента). Количество суицидального нетоза с частичной и полной деконденсацией хроматина рассчитывали в процентах.

Полученные результаты сравнивали: между контрольной и опытной группами (1:3; 2:4); между контрольными группами 1:2; между опытными группами 3:4. Достоверность различий оценивали по критерию Манна–Уитни, обработав данные в программе Statistica v. 12. Статистически значимой считали разницу между выборками при  $p \leq 0,05$ . Спектр ФА дифференцировали по количеству, нейтрофилов захвативших по 1; 2–4; 5–8; 9–12 частиц туши. Определяли статистическую значимость различий между группами ( $p \leq 0,05$ ), используя t-критерий Стьюдента, поскольку все крысы (опытные и контрольные) являются идентичными генетически и составляют единую выборку в 1000 клеток, где каждый нейтрофил исследовался как отдельный объект.

В работе с лабораторными животными придерживались правил и этических норм содержания и ухода, описанных в руководстве National Research Council 2011 г. и ГОСТ P53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики» с разрешения этического комитета при Институте биомедицинских исследований ВНЦ РАН. Эвтаназию животных осуществляли в CO<sub>2</sub>-затравочной камере.

**ТАБЛИЦА 1. ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ ФАГОЦИТОЗА НЕЙТРОФИЛОВ У КРЫС ЛИНИЙ НУ/SmY, ВУ/SmY С РАЗЛИЧНОЙ ТОЛЕРАНТНОСТЬЮ К ГИПОКСИИ В НОРМЕ И ПРИ ИНДУЦИРОВАННОМ ВОСПАЛЕНИИ В МОДЕЛИ АДЪЮВАНТНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**

TABLE 1. EVALUATION OF NEUTROPHIL PHAGOCYTOSIS ACTIVITY IN LR/SmY, HR/SmY RATS WITH DIFFERENT TOLERANCE TO HYPOXIA IN NORMAL AND INDUCED INFLAMMATION IN THE ADJUVANT RHEUMATOID ARTHRITIS MODEL

Показатели фагоцитоза Indicators of phagocytosis	Статистические показатели Statistical indicators	Низкоустойчивые к гипоксии (НУ) Low-resistance to hypoxia (LR)		Высокоустойчивые к гипоксии (ВУ) Highly resistant to hypoxia (HR)	
		Контроль Control	Опыт Experience	Контроль Control	Опыт Experience
Фагоцитарный индекс (%) Phagocytic index (%)	Me	52,50	66,00	48,75	55,50
	(Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub> )	46,50-72,00	55,13-84,00	43,88-49,50	34,88-57,75
	p		0,05*	н/д*** n/r***	н/д** n/r** 0,05****
Фагоцитарное число (ед.) Phagocytic number (units)	Me	1,68	1,99	1,80	1,94
	(Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub> )	1,36-1,91	1,73-2,09	1,65-2,00	1,92-2,05
	p		0,05*	н/д*** n/r***	н/д** n/r** н/д**** n/r****

**Примечание.** Достоверность различий между группами: \* – контрольной НУ и опытной НУ; \*\* – контрольной ВУ и опытной ВУ; \*\*\* – контрольной НУ и контрольной ВУ; \*\*\*\* – опытной НУ и опытной ВУ; н/д – не достоверно.

Note. Reliability of differences between groups: \*, control LR and experimental LR; \*\*, control HR and experimental HR; \*\*\*, control LR and control HR; \*\*\*\*, experienced LR and experienced HR; n/r, not reliable.

## Результаты

По нашим данным, в контрольных группах животных с генетически обусловленной различной устойчивостью к гипоксии линий НУ/SmY и ВУ/SmY количество нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе, достоверно не различалось (табл. 1). Развитие системной воспалительной реакции у животных опытных групп вызывало различный ответ нейтрофилов на воздействие флогенных факторов. Количество вступивших в процесс фагоцитоза клеток в группе линии НУ/SmY значимо ( $p \leq 0,05$ ) превышало таковое в группе линии ВУ/SmY. Развитие РА, обусловленное введением адъюванта Фрейнда, усиливало ФА нейтрофилов в группе низкоустойчивых крыс в 1,26 раза ( $p \leq 0,05$ ) на фоне контрольных показателей данной линии. В группе высокоустойчивых крыс активность фагоцитоза нейтрофилов в условиях развития воспалительного процесса хоть и имела тенденцию к повышению, но достоверно не изменилась. Нами выявлена различная способность к захвату частиц фагоцитирующими нейтрофилами в исследуемых группах животных

при наличии и отсутствии в организме системного воспаления. В группе низкорезистентных к гипоксии крыс воспалительная среда достоверно индуцировала рост ФЧ в 1,2 раза ( $p \leq 0,05$ ) по сравнению с аналогичным контролем. В опытной группе высокоустойчивых крыс отмечалось незначительное повышение данного показателя по сравнению с контрольной. В то же время, зафиксирована тенденция к более высокому фагоцитарному потенциалу нейтрофилов в контрольной группе высокоустойчивых животных по сравнению с таковой низкоустойчивых. Важно отметить, что в условиях воспаления в сравниваемых опытных группах, показатели ФЧ практически идентичны.

Динамика нетоза нейтрофилов (рис. 1) разнотолерантных животных в норме и патологии представлена в таблице 2. Способность к образованию внеклеточных нейтрофильных ловушек NETs у здоровых крыс с разной толерантностью к гипоксии значимо различалась.

В процесс ликвидации флогена путем суицидального нетоза (с частичной и полной деконденсацией хроматина) у контрольных крыс

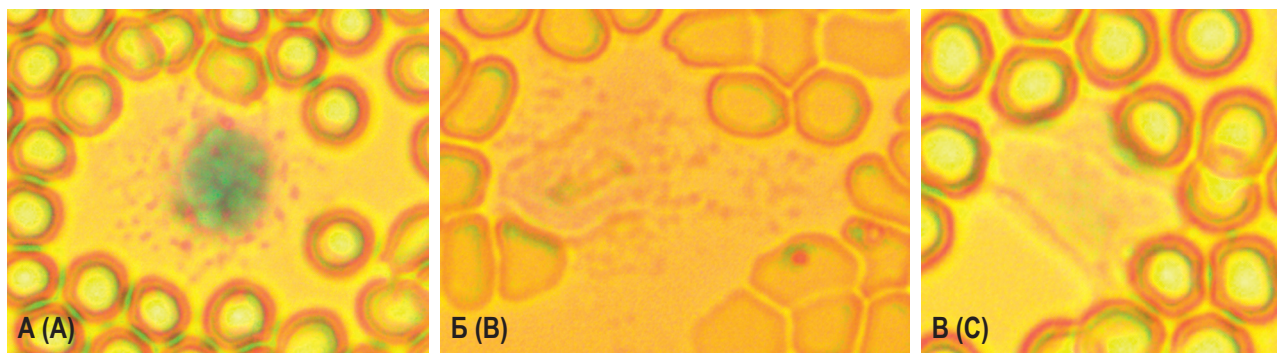


Рисунок 1. Морфологические формы нетоза (увеличение 400×)

Примечание. А, Б – нейтрофилы с частичной деконденсацией хроматина. В – нейтрофил с полной деконденсацией хроматина.

Figure 1. Morphological forms of netosis (magnification 400×)

Note. A, B, neutrophils with partial decondensation of chromatin. C, neutrophils with complete decondensation of chromatin.

ТАБЛИЦА 2. ДИНАМИКА НЕТОЗА НЕЙТРОФИЛОВ В НОРМЕ И В МОДЕЛИ АДЪЮВАНТНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА У КРЫС ЛИНИЙ НУ/SmY, ВУ/SmY С РАЗНОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ К ГИПОКСИИ

TABLE 2. DYNAMICS OF NEUTROPHIL NETOSIS IN NORMAL AND ADJUVANT RHEUMATOID ARTHRITIS MODELS IN LR/SmY, HR/SmY RATS WITH DIFFERENT RESISTANCE TO HYPOXIA

Статистические показатели Statistical indicators	Низкоустойчивые к гипоксии (НУ) Low-resistance to hypoxia (LR)		Высокоустойчивые к гипоксии (ВУ) Highly resistant to hypoxia (HR)	
	нейтрофилов с нетозом (%) neutrophils with netosis (%)		нейтрофилов с нетозом (%) neutrophils with netosis (%)	
	Контроль Control	Опыт Experience	Контроль Control	Опыт Experience
Me	9,76	19,67	13,67	11,67
(Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub> )	7,33-14,17	17,33-23,17	10,00-18,33	10,33-13,67
p		0,001*	0,05***	н/д** п/г** 0,01****

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

линии ВУ/SmY включилось в 1,4 раза ( $p \leq 0,05$ ) нейтрофилов больше, чем в аналогичной группе НУ/SmY. Ответ на системное воспаление, сформированное в модели РА, в группе низкоустойчивых животных заключался в двукратном росте количества нейтрофилов, вовлеченных в формирование NETs. Ввиду наличия высокого потенциала к внеклеточному воздействию нейтрофилов на флоген у здоровых высокорезистентных к гипоксии животных, способность к образованию NETs в условиях системного воспаления не только не повышалась, но и имела тенденцию к незначительному понижению в группе животных с модельным РА. Крысы опытной группы НУ/SmY демонстрировали более высокую напряженность

клеточного звена иммунитета, выражающуюся в выбросе внеклеточных ловушек нейтрофилами в 1,7 раза ( $p \leq 0,013$ ) превышающую таковую у опытной группы ВУ/SmY.

Спектр ФА (рис. 2) позволяет оценить суммарный фагоцитарный потенциал всех исследованных на точку эксперимента клеток с учетом градации нейтрофилов по способности захватывать определенное количество частиц (от 1 до 12) (табл. 3). Различия между контрольными группами исследуемых линий заключаются в наличии большего числа нейтрофилов, способных поглотить более 1 частицы за ограниченный экспериментальными условиями временной промежуток: в группе крыс линии ВУ/SmY ФА наблюдается

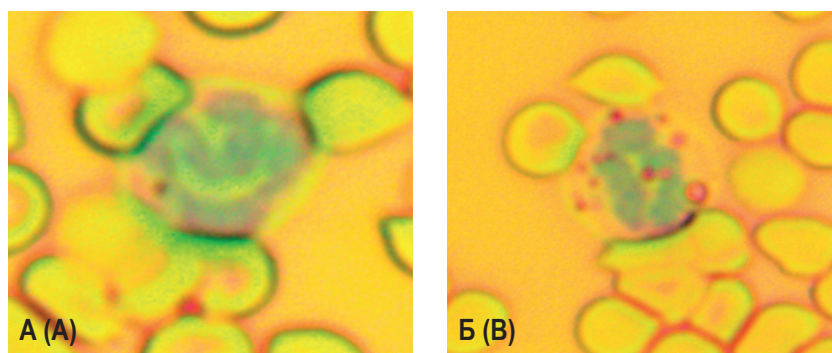


Рисунок 2. Фагоцитоз нейтрофилов (увеличение 400×)

Примечание. А – нейтрофил, поглотивший 1 частицу. Б – высокоэффективный нейтрофил, поглотивший 12 частиц.

Figure 2. Neutrophil phagocytosis (magnification 400×)

Note. A, neutrophil that absorbed 1 particle. B, highly efficient neutrophil that absorbed 12 particles.

ТАБЛИЦА 3. СПЕКТР ФАГОЦИТАРНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ У КРЫС ЛИНИЙ НУ/SmY, ВУ/SmY В НОРМЕ И ПРИ ИНДУЦИРОВАННОМ СИСТЕМНОМ ВОСПАЛЕНИИ

TABLE 3. SPECTRUM OF PHAGOCYTOTIC ACTIVITY OF NEUTROPHILS IN LR/SmY, HR/SmY RATS IN NORMAL AND INDUCED SYSTEMIC INFLAMMATION

Количество частиц (ч.) Number of particles (p.)	Статистические показатели Statistical indicators	Количество нейтрофилов, захвативших от 1 до 12 частиц (%) Number of neutrophils that captured 1 to 12 particles (%)			
		Низкоустойчивые к гипоксии (НУ) Low-resistance to hypoxia (LR)		Высокоустойчивые к гипоксии (ВУ) Highly resistant to hypoxia (HR)	
		Контроль Control	Опыт Experience	Контроль Control	Опыт Experience
1 ч. 1 p.	M±m	56,88±1,57	44,19±1,57	50,73±1,58	47,69±1,58
	p		0,001*	0,01***	н/д** п/г** н/д**** п/г****
2-4 ч. 2-4 p.	M±m	39,72±1,55	50,98±1,58	44,26±1,57	46,68±1,58
	p		0,001*	0,01***	н/д** п/г** н/д**** п/г****
5-8 ч. 5-8 p.	M±m	3,40±0,57	4,83±0,68	5,01±0,69	3,82±0,61
	p		0,001*	0,01***	н/д** п/г** н/д**** п/г****
9-12 ч. 9-12 p.	M±m	0	0	0	1,81±0,40
	p	–	–	–	0,01**; 0,01****

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

достоверное ( $p \leq 0,01$ ) превышение показателей группы линии НУ/SmY. Развитие воспаления в группе крыс НУ/SmY обуславливает увеличение в 1,3 раза количества клеток, способных захватывать по 2-8 частиц по сравнению со здоровыми животными ( $p \leq 0,01$ ). В группе высокоустойчивых к гипоксии крыс, наличие системного воспалительного ответа не изменило количественные показатели нейтрофилов, способных поглощать 2-8 частиц на фоне контрольных, но зарегистрировано присутствие более эффективных клеток, способных одновременно захватывать от 9 до 12 частиц ( $p \leq 0,01$ ). Различия в результативности фагоцитоза в опытных группах низко- и высокоустойчивых к гипоксии крыс не достоверны, но ВУ/SmY имеют менее выраженную продуктивность по группе клеток, фагоцитирующих от 2 до 8 частиц. Вместе с тем в группе высокорезистентных к недостатку кислорода крыс на фоне индуцированного аутоиммунного РА фагоцитоз приобретает более высокую результативность за счет наличия высокоэффективных нейтрофилов, поглощающих по 9-12 частиц ( $p \leq 0,01$ ), чего не наблюдалось у низкорезистентных особей.

## Обсуждение

Результаты исследования показали, что у крыс с генетически предопределенной толерантностью к гипоксии значимых различий в ФА нейтрофилов между здоровыми разнотолерантными животными не выявлено, но зафиксированы значимые различия в реализации внутриклеточных и внеклеточных эффекторных механизмов иммунитета между опытными группами животных. Более высокая напряженность иммунных реакций на флогенные факторы в условиях системного воспаления отмечается у низкоустойчивых организмов, что может быть объяснимо со следующих позиций. По литературным данным низкорезистентные к гипоксии животные отличаются от высокоустойчивых более выраженным напряжением симпатoadrenalовой, кислород-транспортной систем, низкой активностью работы антиоксидантных систем, повышенным содержанием продуктов липопероксидации в тканях, наличием гиперкалиемии, гиперкальциемии. Высокую устойчивость к гипоксии обеспечивают компенсаторные механизмы, способствующие к адаптации организма к недостаточной оксигенации. Утилизация недоокисленных продуктов и процессы клеточной регенерации у высокоустойчивых особей обеспечиваются ростом интенсивности анаболической фазы обмена на фоне активации производства свободнорадикальных форм кислорода и работы антиоксидантных систем, в то время как у низкоустойчивых особей компенсаторные механизмы к повреждающему дей-

ствию гипоксии недостаточны [5, 7]. Поскольку системная гипоксия усиливает хемотаксис и выработку АФК, бактерицидные свойства нейтрофилов, а также способствует возрастанию ФА и их последующей апоптотической реакции [24], вышеуказанные метаболические преимущества высокоустойчивых к гипоксии организмов способны обеспечить их высокую функциональность в реализации эффекторных функций нейтрофилов в модели адьювант-индуцированного РА. Это подтверждается результатами нашего исследования: эффекторные свойства нейтрофильных гранулоцитов здоровых высокорезистентных к гипоксии животных, проявляющиеся в способности к внеклеточному захвату и лизису частиц (нетоз), превосходят таковые у низкорезистентных крыс. На фоне воспаления, интенсификации процесса образования NETs у высокоустойчивых животных не выявлено, тогда как у низкоустойчивых особей нейтрофильные ловушки формируются в 2 раза чаще, чем у контрольных животных данной линии.

В группе высокорезистентных к недостатку кислорода крыс на фоне индуцированного аутоиммунного РА фагоцитоз приобретает более высокую результативность за счет появления высокоэффективных нейтрофилов, поглощающих по 9-12 частиц, что может быть результатом следующих событий. С одной стороны, начало процесса фагоцитоза сопряжено со связыванием фагоцитарных рецепторов иммунокомпетентных клеток с лигандами на поглощаемой частице, активацией сигнальных путей, изменяющих состав мембраны, контролем актинового цитоскелета, образованием выступов, охватывающих частицу, что формирует фагосому, вскоре отделяющуюся от плазматической мембраны. Во время формирования фагосомы в результате упорядоченного синтеза одних липидных молекул на мембране фагосомы и деструкции других, липидный состав мембран везикул меняется. В совокупности с фагоцитозом осуществляются различные клеточные реакции: образование активных форм кислорода, секреция провоспалительных медиаторов, высвобождение антимикробных молекулярных структур, выработка цитокинов. Следовательно, хемотаксис нейтрофилов, процесс образования фагосомы, формирование кислород-зависимой антимикробной активности находится в зависимости от взаимодействия флогенов с плазматической мембраной. Имеются данные, что высокорезистентные к гипоксии крысы обладают более высокими адаптивными механизмами глубины модификации фосфолипидного и жирнокислотного состава плазматических и митохондриальных мембран на фоне низкорезистентных животных. Скорость реорганизации фосфолипидной и жирокислотной составляющих

мембран определяется активностью митохондриальных ферментов, закреплена генетически и детерминируется их экспрессией. У высокотолерантных к гипоксии животных, в условиях недостаточной оксигенации, активность ферментных систем, обеспечивающих указанные выше процессы, имеет более высокие показатели, чем у низкотолерантных [4, 10, 23].

С другой стороны, известно, что снижение количества кислорода, воздействующего на клетку при гипоксии, препятствует дифференцировке клеток, способствует индукции транскрипционного комплекса HIF, одна из субъединиц которого (HIF-1 $\alpha$ ) обуславливает экспрессию генов, отвечающих за ангиогенез, состояние сосудистого тонуса, механизмы созревания эритроцитов, энергетический статус, пролиферативную активность и выживаемость клеток. В условиях нормоксии HIF-1 $\alpha$  подвергается быстрой деградации. Имеются данные, что недостаточный синтез HIF-1 $\alpha$  в макрофагах нарушает их способность к фагоцитозу, в то время как повышение продукции HIF-1 способствуют увеличению синтеза TLR4, усиливая врожденные иммунные реакции [14, 26]. Животные же с низкой устойчивостью к гипоксии имеют генетически обусловленный высокий уровень HIF-1 $\alpha$ , опосредующий более высокую экспрессию генов NF- $\kappa$ B, что способствует усиленной продукции молекул адгезии, хемокинов, миграции и снижению количества нейтрофилов, вступающих в апоптоз [17, 25]. Учитывая сказанное выше, более выраженное напряжение эффекторных функций нейтрофилов в ходе системного воспалительного процесса у низкоустойчивых к гипоксии организмов на фоне высокоустойчивых, выявленное в нашем исследовании, является закономерным.

## Заключение

Согласно литературным данным, низкоустойчивые к гипоксии организмы генетически предрасположены к поддержанию высокого уровня HIF-1 $\alpha$ , опосредующего более высокую экспрессию генов NF- $\kappa$ B, а высокоустойчивые животные обладают генетически обусловленными механизмами, обеспечивающими метаболическое преимущество, многовариантность форм модификации фосфолипидного и жирно-кислотного состава мембран, скорости ферментативных процессов, что способствует высокой эффективности фагоцитоза.

Данные нашего исследования на уровне функционирования в условиях системного воспаления клеточного звена иммунитета разнотолерантных к гипоксии животных подтверждают биохимические, молекулярно-генетические аспекты им-

мунообусловленных реакций, выявленных научным сообществом в последние годы:

1. У здоровых животных с генетически обусловленной различной устойчивостью к гипоксии линий НУ/SmY и ВУ/SmY количество нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе, достоверно не различалось.

2. Здоровые высокотолерантные к недостаточной оксигенации крысы линии ВУ/SmY имеют повышенную способность в реализации внеклеточных эффекторных функций по сравнению с низкоустойчивыми: способность к образованию NETs на фоне флогенов в 1,4 раза ( $p \leq 0,05$ ) выше.

3. Количество нейтрофилов, вовлеченных в формирование NETs у линии НУ/SmY с модельным РА, в два раза превышало фоновые значения и в 1,7 раза ( $p \leq 0,01$ ) – показатели опытной группы ВУ/SmY.

4. Количество нейтрофилов, участвующих в процессе фагоцитоза на фоне модельного РА в опыте НУ/SmY, превосходило таковое в опытной группе линии ВУ/SmY в 1,2 раза ( $p \leq 0,05$ ).

5. Нейтрофилы высокотолерантных к гипоксии животных обладают более высокой эффективностью фагоцитоза в условиях системного воспаления, чем нейтрофилы низкоустойчивых (наличие 1,81%  $\pm$  0,40 высокоэффективных нейтрофилов, поглощающих по 9-12 частиц).

Настоящее исследование выявило наличие большего напряжения на клеточно-опосредованное звено иммунитета в процессе ликвидации флогена у крыс с генетически обусловленной низкой устойчивостью к гипоксии. Выявленное различие в реализации внеклеточных эффекторных функций нейтрофилов между здоровыми разнотолерантными животными может являться причиной развития у низкоустойчивых организмов более тяжелых патогенетических форм воспалительных и аутоиммунных заболеваний. Дальнейшие исследования по оценке влияния генетически закрепленной толерантности организмов к гипоксии на реализацию патогенетических механизмов системной воспалительной реакции могут быть полезны в области раскрытия новых аспектов этиологии иммунообусловленных заболеваний.

## Благодарности

Авторы выражают глубокую благодарность главному ветеринарному врачу Филиала «Андреевка» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России Наталии Львовне Тишкиной за оказание помощи в приобретении линейных животных ВУ/SmY и НУ/SmY.

## Список литературы / References

1. Бочкарева Л.А., Недосугова Л.В., Петунина Н.А., Тельнова М.Э., Гончарова Е.В. Некоторые механизмы развития воспаления при сахарном диабете 2 типа // Сахарный диабет, 2021. Т. 24, № 4. С. 334-341. [Bochkareva L.A., Nedosugova L.V., Petunina N.A., Telnova M.E., Goncharova E.V. Some mechanisms of inflammation development in type 2 diabetes mellitus. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*, 2021, Vol. 24, no. 4, pp. 334-341. (In Russ.)]
2. Громыко М.В., Грицук А.И. Экспериментальные модели ревматоидного артрита // Проблемы здоровья и экологии, 2012, № 2. С. 115-118. [Gromyko M.V., Gritsuk A.I. Experimental models of rheumatoid arthritis. *Problemy zdorovya i ekologii = Health and Ecology Issues*, 2012, no. 2, pp. 115-118. (In Russ.)]
3. Доница Ж.А., Баранова Е.В., Александрова Н.П. Сравнительная оценка влияния основных медиаторов острой фазы ответа (ИЛ-1, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6) на паттерн дыхания и выживаемость крыс при острой нарастающей гипоксии // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова, 2021. Т. 107, № 8. С. 996-1006. [Donina J.A., Baranova E.V., Alexandrova N.P. Comparative Assessment of the Effect of the Main Mediators of Acute Phase Response (IL-1, TNF- $\alpha$  and IL-6) on Breathing Pattern and Survival in Rats with Acute Progressive Hypoxia. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova = I.M. Sechenov Russian Journal of Physiology*, 2021, Vol. 107, no. 8, pp. 996-1006. (In Russ.)]
4. Жапаралиева Ч.О., Мухамедова И.П., Вишневецкий А.А. Изменения мембран эритроцитов и некоторых морфофункциональных особенностей головного мозга в условиях гипоксической гипоксии в группах крыс с различной устойчивостью к гипоксии // Ульяновский медико-биологический журнал, 2012. №1. С. 57-63. [Japaraliev Ch.O., Muhamedova I.P., Vishnevskii A.A. Changes of membranes of erythrocytes and some morphological and functional features of the brain in the conditions of a hypoxemic hypoxemia in groups of rats with different resistance to hypoxia. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal = Ulyanovsk Medical and Biological Journal*, 2012, no. 1, pp. 57-63. (In Russ.)]
5. Зарубина И.В. Молекулярные механизмы индивидуальной устойчивости к гипоксии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии, 2005. Т. 4, № 1. С. 49-51. [Zarubina I.V. Molecular mechanisms of individual resistance to hypoxia. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii = Reviews of Clinical Pharmacology and Drug Therapy*, 2005, Vol. 4, no. 1, pp. 49-51. (In Russ.)]
6. Литвицкий П.Ф. Гипоксия // Вопросы современной педиатрии, 2016. Т. 15, № 1. С. 45-58. [Litvitskiy P.F. Hypoxia. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*, 2016, Vol. 15, no. 1, pp. 45-58. (In Russ.)]
7. Лукьянова Л.Д., Дудченко А.М., Белоусова В.В. Влияние различных концентраций кислорода на содержание АТФ в изолированных гепатоцитах адаптированных и неадаптированных к гипоксии крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1994. Т. 118, № 12. С. 576-581. [Lukyanova L.D., Dudchenko A.M., Belousova V.V. The effect of different oxygen concentrations on the ATP content in isolated hepatocytes of rats adapted and non-adapted to hypoxia. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 1994, Vol. 118, no. 12, pp. 576-581. (In Russ.)]
8. Медведев А.Н., Маянский А.Н., Чаленко В.В. Способ исследования погложительной фазы фагоцитоза // Лабораторное дело, 1991. № 2. С. 19-20. [Medvedev A.N., Mayanskiy A.N., Chalenko V.V. Method of studying the absorption phase of phagocytosis. *Laboratornoye delo = Laboratory Case*, 1991, no. 2, pp. 19-20. (In Russ.)]
9. Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Ковалева С.В., Чапурина В.Н., Тетерин Ю.В. Расчетный индекс нейтрофильных гранулоцитов в дифференциальной диагностике степени тяжести бактериальных инфекционно-воспалительных заболеваний // Эффективная фармакотерапия, 2024. Т. 20, № 38. С. 34-44. [Nesterova I.V., Chudilova G.A., Lomtadidze L.V., Kovaleva S.V., Chapurina V.N., Teterin Yu.V. The calculated index of neutrophilic granulocytes in the differential diagnosis of the severity of bacterial infectious and inflammatory diseases. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*, 2024, Vol. 20, no. 38, pp. 34-44. (In Russ.)]
10. Овсепян Л.М., Карагезян К.Г., Мелкумян А.В., Захарян Г.В. Взаимосвязь окислительного фосфорилирования и процесса перекисного окисления липидов в митохондриальной фракции головного мозга при гипоксии // Биохимия, 2006. Т. 34. С. 76-79. [Ovsep'yan L.M., Karagezyan K.G., Melkumyan A.V., Zakharyan G.V. The relationship between oxidative phosphorylation and lipid peroxidation in the mitochondrial fraction of the brain during hypoxia. *Biokhimiya = Biochemistry*, 2006, Vol. 34, pp. 76-79. (In Russ.)]
11. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012. 944 с. [Guidelines for conducting preclinical studies of medicines. Part one / Ed. by A.N. Mironov]. Moscow: Grif and K, 2012. 944 p.
12. Cramer T., Yamanishi Y., Clausen B.E., Förster I., Pawlinski R., Mackman N., Haase V.H., Jaenisch R., Corr M., Nizet V., Firestein G.S., Gerber H.P., Ferrara N., Johnson R.S. HIF-1 $\alpha$  is essential for myeloid cell-mediated inflammation. *Cell*, 2003, Vol. 112, no. 5, pp. 645-657.
13. Devraj G., Beerlage C., Brüne B., Kempf V.A. Hypoxia and HIF-1 activation in bacterial infections. *Microbes Infect.*, 2017, Vol. 19, no. 3, pp. 144-156.
14. Fensterheim B.A., Guo Y., Sherwood E.R., Bohannon J.K. The cytokine response to lipopolysaccharide does not predict the host response to infection. *J. Immunol.*, 2017, Vol. 198, no. 8, pp. 3264-3273.

15. Gierlikowska B., Stachura A., Gierlikowski W., Demkow U. Phagocytosis, degranulation and extracellular traps release by neutrophils – the current knowledge, pharmacological modulation and future prospects. *Front. Pharmacol.*, 2021, Vol. 12, 666732. doi: 10.3389/fphar.2021.666732.
16. Greer S.N., Metcalf J.L., Wang Y., Ohh M. The updated biology of hypoxia-inducible factor. *EMBO J.*, 2012, Vol. 31, no. 11, pp. 2448-2460.
17. Hirota K. Involvement of hypoxia-inducible factors in the dysregulation of oxygen homeostasis in sepsis. *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets*, 2015, Vol. 15, no. 1, pp. 29-40.
18. Hochachka P.W. Mechanism and evolution of hypoxia-tolerance in humans. *J. Exp. Biol.*, 1998, Vol. 201, no. 8, pp. 1243-1254.
19. Jantsch J., Wiese M., Schödel J., Castiglione K., Gläsner J., Kolbe S., Mole D., Schleicher U., Eckardt K.U., Hensel M., Lang R., Bogdan C., Schnare M., Willam C. Toll-like receptor activation and hypoxia use distinct signaling pathways to stabilize hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  (HIF1A) and result in differential HIF1A-dependent gene expression. *J. Leukoc Biol.*, 2011, Vol. 90, no. 3, pp. 551-562.
20. Kiers H.D., Scheffer G.-J., van der Hoeven J.G., Eltzschig H.K., Pickkers P., Kox M. Immunologic Consequences of hypoxia during critical illness. *Anesthesiology*, 2016, Vol. 125, no. 1, pp. 237-249.
21. Peyssonnaud C., Datta V., Cramer T., Doedens A., Theodorakis E.A., Gallo R.L., Hurtado-Ziola N., Nizet V., Johnson R.S. HIF-1 $\alpha$  expression regulates the bactericidal capacity of phagocytes. *J. Clin. Invest.*, 2005, Vol. 115, no. 7, pp. 1806-1815.
22. Song D., Li L.S., Arsenault P.R., Tan Q., Bigham A.W., Heaton-Johnson K.J., Master S.R., Lee F.S. Defective Tibetan PHD2 binding to p23 links high altitude adaptation to altered oxygen sensing. *J. Biol Chem.*, 2014, Vol. 289, no. 21, pp. 14656-14665.
23. Uribe-Querol E., Rosales C. Phagocytosis: our current understanding of a universal biological process. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 1066. doi: 10.3389/fimmu.2020.01066.
24. Wang J.S., Chiu Y.T. Systemic hypoxia enhances exercise-mediated bactericidal and subsequent apoptotic responses in human neutrophils. *J. Appl. Physiol.*, 2009, Vol. 107, no. 4, pp. 1213-1222.
25. Xiu Q., Kong C., Gao Y., Gao Y., Sha J., Cui N., Zhu D. Hypoxia regulates IL-17A secretion from nasal polyp epithelial cells. *Oncotarget*, 2017, Vol. 8, no. 60, pp. 102097-102109.
26. Zagórska A., Dulak J. HIF-1: the knowns and unknowns of hypoxia sensing. *Acta Biochim. Pol.*, 2004, Vol. 51, no. 3, pp. 563-585.

---

**Авторы:**

**Пушаева Е.Г.** – научный сотрудник лаборатории субклеточных структур отдела молекулярных и клеточных механизмов аутоиммунных заболеваний, Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН «Федеральный научный центр “Владикавказский научный центр” Российской академии наук», г. Владикавказ, Республика Северная Осетия – Алания, Россия

**Бадтиев А.К.** – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории субклеточных структур отдела молекулярных и клеточных механизмов аутоиммунных заболеваний, Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН «Федеральный научный центр “Владикавказский научный центр” Российской академии наук», г. Владикавказ, Республика Северная Осетия – Алания, Россия

**Саламова Ф.Э.** – научный сотрудник лаборатории субклеточных структур отдела молекулярных и клеточных механизмов аутоиммунных заболеваний, Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН «Федеральный научный центр “Владикавказский научный центр” Российской академии наук», г. Владикавказ, Республика Северная Осетия – Алания, Россия

**Authors:**

**Pukhaeva E.G.**, Researcher, Laboratory of Subcellular Structures, Department of Molecular and Cellular Mechanisms of Autoimmune Diseases, Institute of Biomedical Research, Vladikavkaz Research Center, Russian Academy of Sciences, Vladikavkaz, Republic of North Ossetia–Alania, Russian Federation

**Badtiev A.K.**, PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Subcellular Structures, Department of Molecular and Cellular Mechanisms of Autoimmune Diseases, Institute of Biomedical Research, Vladikavkaz Research Center, Russian Academy of Sciences, Vladikavkaz, Republic of North Ossetia–Alania, Russian Federation

**Salamova F.E.**, Researcher, Laboratory of Subcellular Structures, Department of Molecular and Cellular Mechanisms of Autoimmune Diseases, Institute of Biomedical Research, Vladikavkaz Research Center, Russian Academy of Sciences, Vladikavkaz, Republic of North Ossetia–Alania, Russian Federation

**Дзгоев С.Г.** – к.б.н., научный сотрудник лаборатории субклеточных структур отдела молекулярных и клеточных механизмов аутоиммунных заболеваний, Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН «Федеральный научный центр “Владикавказский научный центр” Российской академии наук», г. Владикавказ, Республика Северная Осетия – Алания, Россия

**Dzgoev S.G.**, PhD (Biology), Researcher, Laboratory of Subcellular Structures, Department of Molecular and Cellular Mechanisms of Autoimmune Diseases, Institute of Biomedical Research, Vladikavkaz Research Center, Russian Academy of Sciences, Vladikavkaz, Republic of North Ossetia–Alania, Russian Federation

**Купеева А.М.** – младший научный сотрудник лаборатории субклеточных структур отдела молекулярных и клеточных механизмов аутоиммунных заболеваний, Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН «Федеральный научный центр “Владикавказский научный центр” Российской академии наук», г. Владикавказ, Республика Северная Осетия – Алания, Россия

**Kupееva A.M.**, Junior Researcher, Laboratory of Subcellular Structures, Department of Molecular and Cellular Mechanisms of Autoimmune Diseases, Institute of Biomedical Research, Vladikavkaz Research Center, Russian Academy of Sciences, Vladikavkaz, Republic of North Ossetia–Alania, Russian Federation

---

Поступила 05.04.2025  
Отправлена на доработку 24.04.2025  
Принята к печати 09.07.2025

---

Received 05.04.2025  
Revision received 24.04.2025  
Accepted 09.07.2025

## ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ rs10455025 ГЕНА *TSLP* И rs11811856 ГЕНА *TNFSF4* НА РИСК РАЗВИТИЯ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У ДЕТЕЙ

Серёжкина А.В., Бушуева О.Ю., Богомазов А.Д., Полоников А.В.

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Россия

**Резюме.** Имеющиеся на сегодняшний день экспериментальные данные указывают на определяющую роль цитокинов в формировании проявлений бронхиальной астмы (БА), что привело к созданию так называемого антицитокинового подхода к терапии данного заболевания [5]. Целью данного исследования было определить вклад полиморфизмов rs10455025 гена *TSLP* и rs11811856 гена *TNFSF4* с риском развития БА у детей в курской популяции. В исследование были включены 999 неродственных индивидумов, включая 526 пациентов с БА и 473 контрольных лица. Данные функциональные однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) были генотипированы на геномном масс-спектрометре MassArray-4. Установлено, что аллели rs11811856G *TNFSF4* и rs10455025C *TSLP*, а также генотипы rs11811856-G/G и rs10455025-C/C ассоциированы с повышенным риском развития БА у детей. Выявлена ассоциация rs11811856 *TNFSF4* с повышенным риском развития БА как среди мальчиков, так и девочек, а полиморфизм rs10455025 *TSLP* при стратифицированном анализе по полу ассоциаций не показал. При анализе генно-средовых взаимодействий в общей группе установлена взаимосвязь с риском астмы в зависимости от воздействия табачного дыма и места проживания детей. Установлено влияние данных SNP на риск формирования сопутствующей аллергопатологии у детей с БА, также установлено влияние исследуемых полиморфизмов на показатели риноцитогаммы и спирометрии. В ходе исследования получены данные, что исследуемые полиморфизмы rs10455025 *TSLP* и rs11811856 *TNFSF4* у детей с БА связаны с повышенным риском развития пищевой сенсибилизации к банану, рису, утке, ряду пыльцевых (лисохвост, ежа сборная, мятлик, райграсс, костер, ясень, ячмень) и эпидермальных (волос человека) аллергенов. Также выявлено, что исследуемые SNP снижают риск сенсибилизации к домашней пыли, шерсти кошки, кролика, пыльце киноа. Настоящее исследование показало, что полиморфизмы rs10455025 *TSLP* и rs11811856 *TNFSF4* в значительной степени связаны с риском развития астмы и с его клиническими особенностями.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, аллергия, цитокины, интерлейкины, ДНК-полиморфизм, генетическая предрасположенность.

### Адрес для переписки:

Серёжкина Александра Владимировна  
ФГБОУ ВО «Курский государственный  
медицинский университет»  
305041, Россия, г. Курск, ул. К. Маркса, 3.  
Тел.: 8 (919) 171-00-46.  
E-mail: aleksandra.ykv@gmail.com

### Address for correspondence:

Aleksandra V. Serezhkina  
Kursk State Medical University  
3 K. Marx St  
Kursk  
305041 Russian Federation  
Phone: +7 (919) 171-00-46.  
E-mail: aleksandra.ykv@gmail.com

### Образец цитирования:

А.В. Серёжкина, О.Ю. Бушуева, А.Д. Богомазов,  
А.В. Полоников «Влияние полиморфных вариантов  
rs10455025 гена *TSLP* и rs11811856 гена *TNFSF4*  
на риск развития атопической бронхиальной астмы  
и аллергических реакций у детей» // Медицинская  
иммунология, 2026. Т. 28, № 1. С. 43-52.  
doi: 10.15789/1563-0625-IOP-3256

© Серёжкина А.В. и соавт., 2026  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### For citation:

A.V. Serezhkina, O.Yu. Bushueva, A.D. Bogomazov,  
A.V. Polonikov "Influence of polymorphic variants rs10455025  
of *TSLP* and rs11811856 of the *TNFSF4* gene on the risk  
of atopic bronchial asthma and allergy in children", *Medical  
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2026,  
Vol. 28, no. 1, pp. 43-52.  
doi: 10.15789/1563-0625-IOP-3256

© Serezhkina A.V. et al., 2026  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License  
DOI: 10.15789/1563-0625-IOP-3256

# INFLUENCE OF POLYMORPHIC VARIANTS rs10455025 OF *TSLP* AND rs11811856 OF THE *TNFSF4* GENE ON THE RISK OF ATOPIC BRONCHIAL ASTHMA AND ALLERGY IN CHILDREN

Serezhkina A.V., Bushueva O.Yu., Bogomazov A.D., Polonikov A.V.

Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

**Abstract.** Current experimental data indicate the leading role of cytokines in the formation of manifestations of bronchial asthma (BA), thus supporting the so-called anti-cytokine approach to the therapy of this disease. The aim of this study was to evaluate possible association of rs10455025 *TSLP* gene variant and rs11811856 polymorphism of *TNFSF4* gene with the risk of developing BA among children from Kursk population. The study included 999 unrelated individuals, including 526 patients with BA and 473 control persons. These functional gene polymorphisms (SNPs) were genotyped using the MassArray-4 genomic mass spectrometer. We have found that the alleles rs11811856G *TNFSF4* and rs10455025C *TSLP*, as well as the genotypes rs11811856-G/G and rs10455025-C/C are associated with an increased risk of developing BA in children. The association of rs11811856 *TNFSF4* with an increased risk of developing BA was revealed in both boys and girls. Meanwhile, the rs10455025 polymorphism of *TSLP* gene did not show any associations in the stratified analysis by gender. Upon analysis of gene-environment interactions in general group, a relationship was established with the risk of asthma depending on exposure to tobacco smoke and the place of residence of children. We have found a relationship between the SNP status and the risk of concomitant allergopathology in children with BA, and the influence of the studied polymorphisms on laboratory indices of rhinocytogram and spirometry. The results of this study have shown that the studied SNPs (rs10455025 *TSLP* and rs11811856 *TNFSF4*) in children with BA are associated with increased risk of developing food sensitization to banana, rice, duck, and a number of pollen (foxtail, common horsetail, bluegrass, ryegrass, fireweed, ash, barley), and epidermal (human hair) allergens. It has also been found that the studied SNPs reduce the risk of sensitization to house dust, cat hair, rabbit hair, and quinoa pollen. The present study showed that the polymorphic gene variants (rs10455025 *TSLP* and rs11811856 *TNFSF4*) are significantly associated with the risk and clinical features of developing BA.

*Keywords:* bronchial asthma, allergies, cytokines, interleukins, DNA polymorphism, genetic predisposition.

## Введение

Бронхиальная астма (БА) – это хроническое, обратимое, обструктивное воспалительное заболевание дыхательных путей с переменным ограничением потока воздуха на выдохе, проявляющееся хрипами, одышкой, стеснением в груди и кашлем. Взаимодействие генетических факторов и факторов окружающей среды играет решающую роль в патогенезе астмы [2]. БА – одно из первых заболеваний, для которого был проведено полногеномное исследование ассоциаций (GWAS). Крупнейшее на сегодняшний день GWAS астмы использовало данные более чем 1,5 миллиона человек из разных этнических групп и выявило более 150 значимых локусов [24]. Возраст начала заболевания является важным критерием, используемым для дифференциации подтипов астмы [23], и недавние полногеномные исследования взрослых пациентов с астмой и де-

тей с астмой показали, что клиническая неоднородность между возрастом манифестации БА отражает различия в их генетической основе [9, 18]. По данным GWAS на 2025 г. известно о 502 ассоциациях полиморфных вариантов генов, связанных с БА у детей (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/search?query=asthma>). Поскольку регуляция воспалительного процесса при БА осуществляется с помощью медиаторов – цитокинов, важно изучать механизмы нарушения их функциональности. Цитокины формируют разветвленную и многоуровневую сеть, участвуют в развитии хронического воспалительного процесса при БА и отвечают за характер течения воспалительной реакции [6].

Стромальный лимфопоэтин тимуса (TSLP) – цитокин, экспрессирующийся в коже, кишечнике, легких и тимусе [20]. TSLP оказывает выраженное влияние на поляризацию дендритных клеток, стимулируя выработку цитокинов

Th2 [26]. Эти свойства придают TSLP важную роль в управлении Th2-опосредованным воспалением. Примечательно, что экспрессия TSLP повышена в кератиноцитах кожи, пораженной атопическим дерматитом, а также в эпителиальных клетках бронхов при астме [20]. TSLP индуцирует экспрессию мембранной молекулы OX40L, также известной как TNFSF4 (tumor necrosis factor ligand superfamily member 4; OX40 ligand), в дендритных клетках, что в процессе презентации антигена/аллергена передает стимулирующий сигнал в CD4<sup>+</sup>T-клетки и вызывает дифференцировку воспалительных Th2-клеток, которые индуцируют аллергическое воспаление [21]. Несколькими крупными зарубежными исследованиями установлены однонуклеотидные полиморфизмы (single nucleotide polymorphism, sNP) в регионах генов *TSLP* и *TNFSF4*, которые показали ассоциации с повышенным риском развития БА [7, 8, 27].

**Целью данного исследования** было изучение ассоциаций полиморфизмов rs10455025 гена *TSLP* и rs11811856 гена *TNFSF4* с риском развития БА и аллергических реакций у детей в курской области.

## Материалы и методы

Исследование проводилось в соответствии с руководящими принципами Хельсинкской декларации. Информированное согласие на участие детей в исследовании было подписано родителями или их законными представителями. Протокол исследования был одобрен региональным этическим комитетом Курского государственного медицинского университета (протокол № 4 от 09.04.2018).

Материалом для исследования послужили образцы ДНК 999 неродственных детей в возрасте от 1 года до 16 лет, включая исследуемую группу 526 пациентов с аллергической БА (316 мальчиков и 210 девочек), находившихся на стационарном лечении в ОБУЗ «Курская областная детская клиническая больница». Астма была диагностирована квалифицированными пульмонологами на основании критериев национальных клинических рекомендаций и критериев GINA [3, 11]. В группу пациентов с БА включены дети с интермиттирующей, легкая персистирующей, средней тяжести персистирующей, тяжелая персистирующей астмой. В исследуемой группе были проведены кожные пробы, риноцитограмма, клинический анализ крови и определен уровень общего IgE, инструментальное исследование включало определение функции внешнего дыхания. На предмет выявления факторов риска у детей с их родителя-

ми проводилось анкетирование с помощью оригинального опросника. Анализировались такие факторы риска, как наличие сопутствующих аллергических заболеваний (аллергический ринит, атопический дерматит, крапивница, пищевая и лекарственная аллергия), характер вскармливания в раннем возрасте, вакцинация, отягощенность по атопии, риск пассивного курения и экологические условия проживания.

Контрольная группа включала 473 здоровых неродственных индивидов, не имеющих признаков бронхолегочной и аллергической патологии на момент сбора материала, проживающих на территории Курской области, и не отличалась от группы больных БА по полу и возрасту ( $p > 0,05$ ).

Генетические исследования проводились в Научно-исследовательском институте генетической и молекулярной эпидемиологии Курского государственного медицинского университета (г. Курск, Россия). Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической венозной крови классическим методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование образцов ДНК пациентов по данным SNP rs10455025 гена *TSLP* и rs11811856 гена *TNFSF4* проведено с помощью масс-спектрометрической платформы MALDI-TOF iPLEX MassArray-4 (Agena Bioscience, США). Для оценки качества выполненного генотипирования случайным образом было отобрано 95 образцов, которые использовались для проведения повторного генотипирования по всем исследуемым локусам. Результаты повторного генотипирования отобранных образцов ДНК полностью (на 100%) соответствовали первоначальным данным генотипирования.

Точный тест Фишера использовался для оценки распределения частот генотипов в соответствии с равновесием Харди–Вайнберга. Логистический регрессионный анализ использовался для оценки ассоциаций полиморфизмов с риском атопической БА и бинарными клиническими фенотипами. Для оценки ассоциаций фенотипа SNP-фенотип были рассчитаны отношение общих шансов (OR) и 95-процентные доверительные интервалы (95% ДИ). Ассоциации SNP с непрерывными фенотипами оценивались с помощью линейного регрессионного анализа с оценкой различий в среднем между генотипами и 95% ДИ с использованием программного обеспечения SNPstats (<https://www.snpstats.net/start.htm>) [1]. Для ассоциаций SNP-заболевание оценивались: доминантная, рецессивная, лог-аддитивная и кодоминантная генетические модели, а также сверхдоминирование. Для оценки функциональных эффектов полиморфизмов

использовался биоинформатический ресурс GTEXPORtal (<https://gtexportal.org>).

## Результаты

### Исходная и клиническая характеристика исследуемых пациентов

Исходный уровень и клинические характеристики исследуемых пациентов приведены в таблице 1. Группа пациентов с БА была сопоставлена с контрольной группой по полу ( $p = 0,35$ ). Средний возраст в исследуемой группе больных БА составил 8,1 года, в группе контроля – 8,2 года. Средний возраст дебюта заболевания составил 5,1 года. Сопутствующая аллергопатология (пищевая аллергия, атопический дерматит, аллергический ринит, поллиноз, острая экзогенная кра-

пивница) отмечалась у 402 детей в исследуемой группе. По степени тяжести распределение было следующим: легкая степень БА наблюдалась у 264 (50,2%) пациентов, у 184 (35%) отмечалась средней тяжести БА, тяжелой степени у 78 (14,8%) пациентов. Среди исследуемой группы проживали в городе 214, в сельской местности проживали 312 детей.

### Ассоциация полиморфизмов rs10455025 TSLP и rs11811856 TNFSF4 с риском развития астмы у детей

Частоты генотипов rs10455025 и rs11811856 находились в равновесии Харди–Вайнберга в обеих группах пациентов ( $p > 0,05$ ). Мы проанализировали ассоциации между исследуемыми полиморфизмами и риском развития БА в общей группе детей и группах, стратифицированных по полу.

ТАБЛИЦА 1. ИСХОДНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ПАЦИЕНТОВ

TABLE 1. INITIAL AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF THE STUDY PATIENTS

Характеристики Characteristic	Дети с БА Children with BA n = 526	Контрольная группа Control group n = 474	p-value
Возраст ± стандартное отклонение, лет Age ± standard deviation, years	8,1±3,5	8,2±3,3	0,35
Мальчики Boys	316 (60%)	279 (59%)	0,72
Девочки Girls	210 (40%)	195 (41%)	
Место жительства (город/сельская местность) Place of residence (city/countryside)	214 (41%) / 312 (59%)	188 (39%) / 286 (61%)	0,03
<b>Сопутствующая патология</b> Concomitant pathology			
Пищевая аллергия, n (%) Food allergies, n (%)	306 (58,2)	–	–
Атопический дерматит, n (%) Atopic dermatitis, n (%)	12 (2,28)	–	–
Аллергический ринит, n (%) Allergic rhinitis, n (%)	123 (23,38)	–	–
Поллиноз, n (%) Pollinosis, n (%)	12 (2,28)	–	–
Инсектная аллергия, n (%) Insect allergy, n (%)	64 (12,16)	–	–
Крапивница, n (%) Urticaria, n (%)	76 (14,45)	–	–

**ТАБЛИЦА 2. АССОЦИАЦИИ АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ БА**  
TABLE 2. ASSOCIATIONS OF ALLELES AND GENOTYPES OF POLYMORPHIC GENE VARIANTS WITH THE RISK OF DEVELOPING ASTHMA

SNP ID	Генотип Genotype	Частоты генотипов, n (%) Genotype frequencies, n (%)		OR (95% ДИ) OR (95% CI) p
		Контрольная группа Control group	Дети с БА Children with BA	
<b>общая группа</b> general group				
<b>TNFSF4</b> <b>C&gt;G</b> (rs11811856)	C/C	252 (53,3)	216 (41,1)	1,40 (1,15-1,71) 8,0 × 10 <sup>-4</sup>
	G/C	184 (39)	202 (38,4)	
	G/G	29 (7,7)	56 (20,5)	
	G	0,26	0,33	1,41 (1,15-1,72) 9,0 × 10 <sup>-4</sup>
<b>TSLP</b> <b>A&gt;C</b> (rs10455025)	A/A	249 (52,6)	225 (42,8)	1,34 (1,02-1,76) 0,03
	A/C	183 (38,7)	207 (39,4)	
	C/C	35 (8,7)	43 (17,8)	
	C	0,27	0,31	1,20 (0,98-1,46) 0,081
<b>мальчики</b> boys				
<b>TNFSF4</b> <b>C&gt;G</b> (rs11811856)	C/C	154 (56,4%)	139 (48,3%)	1,37 (1,06-1,77) 0,02
	G/C	102 (37,4%)	117 (40,6%)	
	G/G	17 (6,2%)	32 (11,1%)	
	G	0,25	0,31	1,38 (1,06-1,79) 0,01
<b>TSLP</b> <b>A&gt;C</b> (rs10455025)	A/A	147 (53,6%)	135 (46,7%)	1,28 (0,99-1,67) 0,06
	A/C	109 (39,8%)	126 (43,6%)	
	C/C	18 (6,6%)	28 (9,7%)	
	C	0,26	0,31	1,28 (0,99-1,65) 0,07
<b>девочки</b> girls				
<b>TNFSF4</b> <b>C&gt;G</b> (rs11811856)	C/C	98 (51%)	77 (41,4%)	1,48 (1,08-2,02) 0,02
	G/C	82 (42,7%)	85 (45,7%)	
	G/G	12 (6,2%)	24 (12,9%)	
	G	0,28	0,36	1,46 (1,07-1,98) 0,02
<b>TSLP</b> <b>A&gt;C</b> (rs10455025)	A/A	102 (52,9%)	90 (48,4%)	1,24 (0,82-1,87) 0,30
	A/C	74 (38,3%)	81 (43,5%)	
	C/C	17 (8,8%)	15 (8,1%)	
	C	0,28	0,3	1,09 (0,80-1,50) 0,62

В таблице 2 представлены частоты аллелей и генотипов и их ассоциации с БА в общей группе и группах, стратифицированных по полу (представлены наилучшие генетические модели, жир-

ным шрифтом выделены статистически значимые ассоциации).

Как видно из таблицы 2, установлена ассоциация генотипа rs11811856G/G (OR 2,27 95% ДИ

1,40-3,68), генотипа rs10455025C/C (OR 1,34; 95% ДИ 1,02-1,76) с повышенным риском развития БА в общей группе пациентов. В частности, наблюдалось преобладание аллеля rs11811856G гена *TNFSF4* и аллеля rs10455025C гена *TSLP* в группе больных БА относительно контроля. Причем ассоциация SNP rs1181185 с риском развития БА выявлена как у мальчиков (OR 1,37; 95% ДИ 1,06-1,77), так и у девочек (OR 1,48; 95% ДИ 1,08-2,02). Однако полиморфизм rs10455025 гена *TSLP* не показал статистически значимой ассоциации с развитием астмы при стратифицированном анализе по полу.

Большинство авторов, изучающих аллергические заболевания, отмечают определенную последовательность в возникновении клинических проявлений атопии. Эта последовательность получила название «атопический марш». Под «атопическим маршем» понимают естественное течение атопических заболеваний, характеризующееся возрастной последовательностью развития сенсibilизации и клинических симптомов, которые нередко имеют тенденцию к спонтанной ремиссии [22]. В нашем исследовании установлено, что SNP rs10455025 гена *TSLP* у детей с БА связан с повышенным риском развития атопического дерматита в раннем возрасте (OR 4,10; 95% ДИ 1,72-9,77;  $p = 0,001$ ).

#### **Ассоциации полиморфных вариантов с риском развития БА с учетом влияния средовых факторов**

Поскольку БА является многофакторным заболеванием, представляется важным изучить совместное влияние факторов риска окружающей среды и полиморфизмов генов на развитие заболевания. Пассивное курение является известным модифицируемым фактором риска, связанным с астмой у детей [12]. При анализе генно-средовых взаимодействий в общей группе установлено, что полиморфизм rs11811856 гена *TNFSF4* ассоциирован с повышенным риском БА у детей, в семье которых имеются курящие родственники (OR 1,45; 95% ДИ 1,08-1,93;  $p = 0,012$ ). Также было установлено, что полиморфизм rs10455025 гена *TSLP* ассоциирован с повышенным риском развития БА у детей, проживающих в сельской местности (OR 1,36; 95% ДИ 1,06-1,74;  $p = 0,015$ ), а полиморфизм rs11811856 гена *TNFSF4* – с повышенным риском развития болезни у детей, проживающих в городе (OR 3,57; 95% ДИ 1,71-7,42;  $p = 8,0 \times 10^{-4}$ ). Выявлено, что SNP rs10455025 связан с риском развития инсектной аллергии у детей с БА (OR 1,59; 95% ДИ 1,06-2,39;  $p = 0,026$ ), а полиморфизм rs11811856, наоборот, был ассоциирован с пониженным риском инсектной аллергии (OR 0,23; 95% ДИ 0,06-0,99;  $p = 0,014$ ).

Также обнаружено, что полиморфизм rs10455025 связан с повышенным риском пищевой аллергии (OR 3,14; 95% ДИ 1,42-6,92;  $p = 0,0019$ ), тогда как rs11811856 был связан с пониженным риском данного типа аллергических реакций (OR 0,64; 95% ДИ 0,49-0,85;  $p = 0,0015$ ).

Среди детей, страдающих БА, было проанализировано влияние исследуемых SNP на показатели функции внешнего дыхания и других лабораторно-инструментальных показателей. Выявлено, что полиморфизм rs10455025 связан с лучшими показателями форсированной жизненной емкости легких (OR 0,18; 95% ДИ 0,05-0,31;  $p = 0,041$ ), а также объема форсированного выдоха за первую секунду (OR 0,18; 95% ДИ 0,05-0,31;  $p = 0,041$ ). Установлено, что rs10455025 гена *TSLP* также ассоциировался с пониженным уровнем эозинофилов в риноцитограмме (OR 0,66; 95% ДИ 0,51-0,81;  $p = 0,005$ ).

Для атопических болезней, в том числе БА, характерным является развитие поливалентной сенсibilизации. Проведена оценка влияния исследуемых полиморфизмов на риск формирования БА с учетом данного фактора. Были проанализированы результаты прик-тестов. В ходе исследования получены данные, что полиморфизм rs11811856 *TNFSF4* связан с повышенным риском развития пищевой сенсibilизации к банану (OR 1,38; 95% ДИ 1,01-1,88;  $p = 0,04$ ); рису (OR 1,59; 95% ДИ 1,04-2,43;  $p = 7,0 \times 10^{-4}$ ), утке (OR 2,00; 95% ДИ 1,13-3,52;  $p = 0,03$ ); ряду пыльцевых аллергенов, таких как лисохвост (OR 1,46; 95% ДИ 1,25-1,84;  $p = 0,009$ ), мятлик (OR 1,33; 95% ДИ 1,02-1,74;  $p = 0,04$ ); райграс (OR 1,68; 95% ДИ 1,16-2,44;  $p = 0,006$ ), ясень (OR 2,37; 95% ДИ 1,18-2,14;  $p = 0,003$ ), ячмень (OR 1,59; 95% ДИ 1,18-2,14;  $p = 0,002$ ). Однако исследуемый SNP снижает риск сенсibilизации к домашней пыли (OR 0,53; 95% ДИ 0,29-0,97;  $p = 0,03$ ) и шерсти кролика (OR 0,52; 95% ДИ 0,28-0,97;  $p = 0,03$ ). Для полиморфизма rs10455025 *TSLP* установлена связь с повышенным риском развития пищевой сенсibilизации к утке (OR 1,54; 95% ДИ 1,04-2,28;  $p = 0,03$ ), костеру (OR 2,00; 95% ДИ 1,05-3,79;  $p = 0,03$ ), еже сборной (OR 1,58; 95% ДИ 1,40-1,84;  $p = 0,004$ ) и волосу человека (OR 1,57; 95% ДИ 1,08-2,27;  $p = 0,02$ ), а к киноа (OR 0,61; 95% ДИ 0,42-0,89;  $p = 0,01$ ) и шерсти кошки (OR 0,67; 95% ДИ 0,51-0,89;  $p = 0,005$ ) выявлено снижение риска развития сенсibilизации.

## **Обсуждение**

Астма – это заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей,

которое опосредовано Th2. Th2 секретируют IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13, стимулируя синтез IgE-антител В-клетками, активируя базофилы и эозинофилы, дифференцировку мастоцитов и продукцию слизи [15]. Медиаторы аллергического воспаления, высвобождаемые при активации базофилов и мастоцитов, приводят к бронхоконстрикции, росту сосудистой проницаемости, образованию инфильтрата, содержащего клетки воспаления, гиперплазии бокаловидных клеток [4]. К медиаторам, продуцируемым эпителием дыхательных путей, относится и TSLP. TSLP оказывает эффекты на многие типы клеток: дендритные клетки, естественные киллеры, мастоциты. Дендритные клетки отвечают на TSLP секретцией ряда молекул, одной из которых является TNFSF4 (OX40L). Взаимодействия TNFSF4 и TSLP играют важную роль в индукции и поддержании Th2-ответов при аллергических заболеваниях [14].

В ходе нашего исследования среди детей, проживающих на территории Курской области, были впервые изучены ассоциации полиморфных вариантов rs10455025 гена *TSLP* и rs11811856 гена *TNFSF4* с риском развития атопической БА у детей, аллергической сенсibilизацией, а также клиничко-лабораторными и инструментальными показателями пациентов. Установлено, что аллели rs11811856G *TNFSF4* и rs10455025C<sup>TSLP</sup>, а также генотипы rs11811856-G/G и rs10455025-C/C ассоциированы с повышенным риском развития БА у детей. Установлено, что SNP rs11811856 *TNFSF4* связан с повышенным риском развития БА как среди мальчиков, так и девочек, а SNP rs10455025 *TSLP* при стратифицированном анализе по полу ассоциаций не показал.

Полиморфизм rs10455025 локализован в межгенной области, а rs11811856 в интронной области гена. Как известно, SNP данной локализации участвуют в регуляции сплайсинга мРНК, экспрессии генов и ДНК-белковых взаимодействий и при могут оказывать влияние на функциональную активность белков [7]. Согласно результатам транскриптомного анализа GTex Portal, rs10455025 *TSLP* и rs11811856 *TNFSF4* ассоциированы с увеличением экспрессии генов в различных тканях (<https://www.gtexportal.org>). Однако, по данным этого ресурса, нет функциональных эффектов rs10455025 и rs11811856 в тканях трахеобронхиального дерева, а также в тканях верхних дыхательных путей, упоминается об эффектах аллеля С связанного с повышением экспрессии гена *TSLP* в коже. Согласно литературным данным, мутации в этом гене ассоциированы с развитием атопического дерматита и в последующем

реализации «атопического марша» [13]. По данным I.J. Wang и соавт., полиморфные варианты гена *TSLP* связаны с повышенным риском формирования БА у детей с атопическим дерматитом [26]. Также по данным портала экспрессия исследуемых SNP повышена в слизистом и мышечном слое пищевода, кишечника, что может объяснить формирование пищевой аллергии и пищевой сенсibilизации у детей, страдающих астмой [19]. В нашем исследовании установлено, что среди детей исследуемой группы полиморфизм rs10455025 гена *TSLP* ассоциирован с риском формирования атопического дерматита в раннем возрасте, а также связан с риском развития инсектной и пищевой аллергии, последние ассоциации установлены впервые. В исследовании L.B. Murrison и соавт. повышенная экспрессия TSLP в верхних дыхательных путях, но не циркулирующая общая *TSLP* в плазме, характерна для детей с астмой, что позволяет предположить, что патогенез астмы обусловлен местной, а не системной секретцией *TSLP*, это объясняет значимую ассоциацию влияния аэрополлютантов, пыльцевых аллергенов с риском развития астмы, а также влияние полиморфизмов *TSLP* на функции внешнего дыхания [16]. В нашей работе были выявлены генно-средовые взаимодействия: ассоциация rs10455025 *TSLP* с повышенным риском развития БА у детей, проживающих в сельской местности, однако данная ассоциация была сравнительно низкой, а полиморфизм rs11811856 *TNFSF4* показал значимую ассоциацию с повышенным риском развития БА среди детей, проживающих в городе. Согласно данным M.A. Parsons и соавт., в исследовании среди канадских детей установлено, что проживание в сельской местности в детстве защищает от заболеваемости астмой в подростковом и взрослом возрасте, и этот вывод обеспечивает дополнительную поддержку гигиенической гипотезы развития астмы [17]. Протективный эффект сельского образа жизни в отношении распространенности симптомов аллергических заболеваний в настоящее время трактуется неоднозначно. Результаты некоторых эпидемиологических исследований подтверждают этот эффект меньшей распространенностью симптомов поражения органов дыхания у детей из сельской местности [10, 15]. Существует множество работ, подчеркивающих влияние риска курения, в том числе пассивного, на риск развития обструктивного синдрома при многих бронхолегочных заболеваниях, в том числе и при БА [12]. Нами установлено, что полиморфизм rs11811856 гена *TNFSF4* ассоциировался с повышенным риском БА среди детей, проживающих

с курящими родственниками. Ранее не проводились исследования по выявлению ассоциации данных полиморфизмов и специфической сенсibilизации у детей с БА. Нами получены данные, что исследуемые полиморфизмы rs10455025 *TSLP* и rs11811856 *TNFSF4* у детей с БА связаны с повышенным риском развития пищевой сенсibilизации к банану, рису, утке, а также ряду пыльцевых (лисохвост, ежа сборная, мятлик, райграсс, костер, ясень, ячмень) и эпидермальных (волос человека) аллергенов. Также выявлено, что исследуемые SNP снижают риск сенсibilизации к домашней пыли, шерсти кошки, кролика, пыльце киноа. В полногеномном исследовании, проведенном D. Chang и соавт., установлено, что риск развития астмы генетически коррелирует с показателями функции легких и что этот компонент риска развития астмы ортогонален генетике эозинофилов, которые также способствуют восприимчивости к заболеванию [7]. Однако в нашей работе не выявлено статистически значимой взаимосвязи исследуемых SNP с уровнем эозинофилов в крови, однако установлено, что rs10455025 гена *TSLP* оказывал снижающий эффект на количество эозинофилов в риноцитогамме, а также улучшал показатели форсированной жизненной емкости легких и объем форсированного выдоха за пер-

вую секунду, что расходится с имеющимися литературными данными.

## Заключение

Наибольшее значение в исследованиях мультифакториальных заболеваний, в том числе и астмы, имеют прогнозирование динамики развития заболевания, эффективности лечения, достижение контролируемого течения, предотвращение развития тяжелой формы, а также оказание персонализированной терапии и профилактики. Необходимы дальнейшие исследования данных полиморфизмов в других популяциях России, а также проведение функционального аннотирования данных SNP и оценка их патофизиологической вовлеченности в развитие болезни. Поскольку исследование было первым, в котором изучался вклад данных полиморфизмов в особенности сенсibilизации детей с БА в относительно небольших группах пациентов, необходимы дальнейшие исследования в популяциях с большим размером выборки для репликации наблюдаемых ассоциаций.

## Благодарности

Исследование выполнено при поддержке и финансировании ФГБОУ ВО КГМУ.

## Список литературы / References

1. Азарова Ю.Э, Гуреева А.В, Постникова М.И., Макаренко В.В., Клёсова Е.Ю., Полоников А.В. Связь однонуклеотидного полиморфизма rs4880 гена SOD2 с развитием микрососудистых осложнений сахарного диабета 2-го типа // Научные результаты биомедицинских исследований, 2023. Т. 9, № 4. С. 461-473. [Azarova Yu.E., Gureeva A.V., Postnikova M.I., Makarenko V.V., Klyosova E.Yu., Polonikova A.V. The link of single nucleotide polymorphism rs4880 of the SOD2 gene to the development of microvascular complications of type 2 diabetes mellitus. *Nauchnye rezultaty biomeditsinskikh issledovaniy = Research Results in Biomedicine*, 2023, Vol. 9, no. 4, pp. 461-473. (In Russ.)]
2. Балаболкин И.И. Атопия и аллергические заболевания у детей // Педиатрия, 2003. Т. 82, № 6. С. 99-102. [Balabolkin I.I. Atopic dermatitis and allergic diseases in children. *Pediatriya = Russian Pediatrics*, 2003, Vol. 82, no. 6, pp. 99-102. (In Russ.)]
3. Бронхиальная астма: клинические рекомендации. М., 2024. [Электронный ресурс]. Режим доступа: [https://spulmo.ru/upload/kr/BA\\_2024\\_draft.pdf](https://spulmo.ru/upload/kr/BA_2024_draft.pdf). (дата обращения: 06.07.2025). [Bronchial Asthma: Clinical Guidelines. Moscow, 2024. [Electronic resource]. Available at: [https://spulmo.ru/upload/kr/BA\\_2024\\_draft.pdf](https://spulmo.ru/upload/kr/BA_2024_draft.pdf). (date of access: July 06, 2025)].
4. Bottema R.W.B., Postma D.S., Reijmerink N.E., Thijs C., Stelma F.F., Smit H.A., van Schayck C.P., Brunekreef B., Koppelman G.H., Kerkhof M. Interaction of T-cell and antigen presenting cell co-stimulatory genes in childhood IgE. *Eur. Respir. J.*, 2010, Vol. 35, no. 1, pp. 54-63.
5. Center for Drug Evaluation and Research. FDA approves maintenance treatment for severe asthma. FDA. 2023. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-maintenance-treatment-severe-asthma>.
6. Cayro C., Girard J.P. IL-33: an alarmin cytokine with crucial roles in innate immunity, inflammation and allergy. *Curr. Opin. Immunol.*, 2014, Vol. 31, pp. 31-33.
7. Chang D., Hunkapiller J., Bhangale T., Reeder J., Mukhyala K., Tom J., Cowgill A., Vogel J., Forrest W.F., Khan Z., Stockwell A., McCarthy M.I., Staton T.L., Olsson J., Holweg C.T.J., Cheung D.S., Chen H., Brauer M.J.,

Graham R.R., Behrens T., Wilson M.S., Arron J.R., Choy D.F., Yaspan B.L. A whole genome sequencing study of moderate to severe asthma identifies a lung function locus associated with asthma risk. *Sci. Rep.*, 2022, Vol. 12, no. 1, 5574. doi: 10.1038/s41598-022-09447-8.

8. Demenais F., Margaritte-Jeannin P., Barnes K.C., Cookson W.O.C., Altmüller J., Ang W., Barr R.G., Beaty T.H., Becker A.B., Beilby J., Bisgaard H., Bjornsdottir U.S., Bleecker E., Bønnelykke K., Boomsma D.I., Bouzigon E., Brightling C.E., Brossard M., Brusselle G.G., Burchard E., Burkart K.M., Bush A., Chan-Yeung M., Chung K.F., Alves A.C., Curtin J.A., Custovic A., Daley D., de Jongste J.C., Del-Rio-Navarro B.E., Donohue K.M., Duijts L., Eng C., Eriksson J.G., Farrall M., Fedorova Y., Feenstra B., Ferreira M.A.; Australian Asthma Genetics Consortium (AAGC) collaborators; Freidin M.B., Gajdos Z., Gauderman J., Gehring U., Geller F., Genuneit J., Gharib S.A., Gilliland F., Granel R., Graves P.E., Gudbjartsson D.F., Haahtela T., Heckbert S.R., Heederik D., Heinrich J., Heliövaara M., Henderson J., Himes B.E., Hirose H., Hirschhorn J.N., Hofman A., Holt P., Hottenga J., Hudson T.J., Hui J., Imboden M., Ivanov V., Jaddoe V.W.V., James A., Janson C., Jarvelin M.-R., Jarvis D., Jones G., Jonsdottir I., Jousilahti P., Kabesch M., Kähönen M., Kantor D.B., Karunas A.S., Khusnutdinova E., Koppelman G.H., Kozyrskyj A.L., Kreiner E., Kubo M., Kumar R., Kumar A., Kuokkanen M., Lahousse L., Laitinen T., Laprise C., Lathrop M., Lau S., Lee Y.-A., Lehtimäki T., Letort S., Levin A.M., Li G., Liang L., Loehr L.R., London S.J., Loth D.W., Manichaikul A., Marenholz I., Martinez F.J., Matheson M.C., Mathias R.A., Matsumoto K., Mbarek H., McArdle W.L., Melbye M., Melén E., Meyers D., Michel S., Mohamdi H., Musk A.W., Myers R.A., Nieuwenhuis M.A.E., Noguchi E., O'Connor G.T., Ogorodova L.M., Palmer C.D., Palotie A., Park J.E., Pennell C.E., Pershagen G., Polonikov A., Postma D.S., Probst-Hensch N., Puzyrev V.P., Raby B.A., Raitakari O.T., Ramasamy A., Rich S.S., Robertson C.F., Romieu I., Salam M.T., Salomaa V., Schlünssen V., Scott R., Selivanova P.A., Sigsgaard T., Simpson A., Siroux V., Smith L.J., Solodilova M., Standl M., Stefansson K., Strachan D.P., Stricker B.H., Takahashi A., Thompson P.J., Thorleifsson G., Thorsteinsdottir U., Tiesler C.M.T., Torgerson D.G., Tsunoda T., Uitterlinden A.G., van der Valk R.J.P., Vaysse A., Vedantam S., von Berg A., von Mutius E., Vonk J.M., Waage J., Wareham N.J., Weiss S.T., White W.B., Wickman M., Widén E., Willemsen G., Williams L.K., Wouters I.M., Yang J.J., Zhao J.H., Moffatt M.F., Ober C., Nicolae D.L. Multiancestry association study identifies new asthma risk loci that colocalize with immune-cell enhancer marks. *Nat. Genet.*, 2018, Vol. 50, no. 1, pp. 42-53.

9. Ferreira M.A.R., Mathur R., Vonk J.M., Szwajda A., Brumpton B., Granel R., Brew B.K., Ullemer V., Lu Y., Jiang Y.; Me Research Team; eQTLGen Consortium; BIOS Consortium; Magnusson P.K.E., Karlsson R., Hinds D.A., Paternoster L., Koppelman G.H., Almqvist C. Genetic architectures of childhood- and adult-onset asthma are partly distinct. *Am. J. Hum. Genet.*, 2019, Vol. 104, no. 4, pp. 665-684.

10. Gergen P.J., Togias A. Inner city asthma. *Immunol. Allergy Clin. North Am.*, 2015, Vol. 35, no. 1, pp. 101-114.

11. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. Available at: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2025/11/GINA-Summary-Guide-2025-WEB\\_FINAL-WMS.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2025/11/GINA-Summary-Guide-2025-WEB_FINAL-WMS.pdf).

12. Kaur J., Upendra S., Barde S. Inhaling hazards, exhaling insights: a systematic review unveiling the silent health impacts of secondhand smoke pollution on children and adolescents. *Int. J. Environ. Health Res.*, 2024, Vol. 34, no. 12, pp. 4059-4073.

13. Kim K.W., Ober C. Lessons learned from GWAS of asthma. *Allergy Asthma Immunol. Res.*, 2019, Vol. 11, no. 2, pp. 170-187.

14. Liu Y.J. TSLP in epithelial cell and dendritic cell cross talk. *Adv. Immunol.*, 2009, Vol. 101, pp. 1-25.

15. Mukherjee A.B., Zhang Z. Allergic asthma: influence of genetic and environmental factors. *J. Biol. Chem.*, 2011, Vol. 286, pp. 32883-32889.

16. Murrison L.B., Ren X., Preusse K., He H., Kroner J., Chen X., Jenkins S., Johansson E., Biagini J.M., Weirauch M.T., Kopan R., Martin L.J., Hershey G.K.K. TSLP disease-associated genetic variants combined with airway TSLP expression influence asthma risk. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2022, Vol. 149, no.1, pp. 79-88.

17. Parsons M.A., Beach J., Senthilselvan A. Association of living in a farming environment with asthma incidence in Canadian children. *J. Asthma.*, 2017, Vol. 54, no. 3, pp. 239-249.

18. Pividori M., Schoettler N., Nicolae D.L., Ober C., Im H.K. Shared and distinct genetic risk factors for childhood-onset and adult-onset asthma: genome-wide and transcriptome-wide studies. *Lancet Respir. Med.*, 2019, Vol. 7, no. 6, pp. 509-522.

19. Rothenberg M.E., Jonathan M.S., Joseph D.S., Annaiah K., Martin L.J., Cianferoni A., Gober L., Kim C., Glessner J., Frackelton E., Thomas K., Blanchard C., Liacouras C., Verma R., Aceves S., Collins M.H., Brown-Whitehorn T., Putnam P.E., Franciosi J.P., Chiavacci R.M., Grant S.F.A., Abonia J.P., Sleiman P.M.A., Hakonarson H. Common variants at 5q22 associate with pediatric eosinophilic esophagitis. *Nat. Genet.*, 2010, Vol. 42, pp. 89-291.

20. Shrestha A.B., Pokharel P., Singh H., Shrestha S., Shrestha S., Sedhai Y.R. Association between bronchial asthma and TSLP gene polymorphism: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Med. Surg.*, 2024, Vol. 86, no. 8, pp. 4684-4694.
21. Song R., Zhang H., Liang Z. Research progress in OX40/OX40L in allergic diseases. *Int. Forum Allergy Rhinol.*, 2024, Vol. 14, no. 12, pp. 1921-1928.
22. Soumelis V., Reche P.A., Kanzler H., Yuan W., Edward G., Homey B., Gilliet M., Ho S., Antonenko S., Lauerma A., Smith K., Gorman D., Zurawski S., Abrams J., Menon S., McClanahan T., de Waal-Malefyt R., Bazan F., Kastelein R.A., Liu Y.-J. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat. Immunol.*, 2002, Vol. 3, pp. 673-680.
23. Trivedi M., Denton E. Asthma in children and adults – what are the differences and what can they tell us about asthma? *Front Pediatr.*, 2019, Vol. 7, 256. doi: 10.3389/fped.2019.00256.
24. Tsuo K., Zhou W., Wang Y., Kanai M., Namba S., Gupta R., Majara L., Nkambule L.L., Morisaki T., Okada Y., Neale B.M.; Global Biobank Meta-analysis Initiative; Daly M.J., Martin A.R. Multi-ancestry meta-analysis of asthma identifies novel associations and highlights the value of increased power and diversity. *Cell Genom.*, 2022, Vol. 2, no. 12, 100212. doi: 10.1016/j.xgen.2022.100212.
25. Vicente C.T., Revez J.A., Ferreira M.A.R. Lessons from ten years of genome-wide association studies of asthma. *Clin. Transl. Immunol.*, 2017, Vol. 6, no. 12, 165. doi: 10.1038/cti.2017.54.
26. Wang I.J., Wu L.S.-H., Lockett G.A., Karmaus W.J.J. TSLP polymorphisms, allergen exposures, and the risk of atopic disorders in children. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2016, Vol. 116, pp. 139-145.
27. Zhu Z., Lee P.H., Chaffin M.D., Chung W., Loh P.-R., Lu Q., Christiani D.C., Liang L. A genome-wide cross-trait analysis from UK Biobank highlights the shared genetic architecture of asthma and allergic diseases. *Nat. Genet.*, 2018, Vol. 50, no. 6, pp. 857-864.

---

**Авторы:**

**Серёжкина А.В.** — ассистент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Россия

**Бушueva О.Ю.** — д.м.н., заведующая лабораторией геномных исследований Научно-исследовательского института генетической и молекулярной эпидемиологии, профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Россия

**Богомазов А.Д.** — к.м.н., доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Россия

**Полоников А.В.** — д.м.н., директор Научно-исследовательского института генетической и молекулярной эпидемиологии, профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Россия

---

**Authors:**

**Serezhkina A.V.**, Assistant Professor, Department of Pediatrics, Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

**Bushueva O. Yu.**, PhD, MD (Medicine), Head of the Laboratory Genomic Research, Research Institute of Genetic and Molecular Epidemiology, Professor of the Department of Biology, Medical Genetics and Ecology, Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

**Bogomazov A.D.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Pediatrics, Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

**Polonikov A.V.**, PhD, MD (Medicine), Director of the Research Institute of Genetic and Molecular Epidemiology, Professor of the Department of Biology, Medical Genetics and Ecology, Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

---

Поступила 23.06.2025

Отправлена на доработку 30.06.2025

Принята к печати 08.07.2025

---

Received 23.06.2025

Revision received 30.06.2025

Accepted 08.07.2025

## ИЗМЕНЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ МОЛЕКУЛ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

Абрамова Н.Д.<sup>1</sup>, Калюжная Н.О.<sup>1</sup>, Меремьянина Е.А.<sup>1,2</sup>,  
Богданова Е.А.<sup>3</sup>, Костинов М.П.<sup>1,3</sup>, Свитич О.А.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Резюме.** Заболевание COVID-19 в 2020 году получило статус пандемии. За этот период было выявлено, что тяжесть течения заболевания патологии может зависеть не только от штамма вируса, но и от функционирования иммунной системы. Цель – изучение особенностей экспрессионных и генетических факторов врожденного иммунитета у пациентов, перенесших заболевание COVID-19. Был изучен материал от 148 пациентов (соскобы со слизистых оболочек и венозная кровь). Идентификация изучаемых маркеров проводилась методами обратной транскрипции и ПЦР-РВ. Статистическую обработку результатов проводили с использованием критерия Манна–Уитни, точного критерия Фишера, критерия  $\chi^2$ , отношения шансов и 95%-ного доверительного интервала. В ходе проведенного нами исследования была показана прогностическая роль полиморфных маркеров и гаплотипов в генах *TLR9* (rs352140 и rs5743836) и *TLR4* (rs11536889 и rs4986791) в отношении риска развития тяжелого течения инфекции SARS-CoV-2. При изучении отдаленных последствий COVID-19 было выявлено, что у пациентов, перенесших заболевание, сохраняется дисбаланс экспрессии рецепторных и эффекторных молекул на уровне мукозального иммунитета. Наблюдается снижение уровня экспрессии как рецепторных молекул (TLR3, TLR7), так и факторов противовирусного иммунного ответа (IL-28) в слизистых ротоглотки на фоне общего увеличения этих маркеров в эпителиальных клетках слизистой оболочки носоглотки. Были изучены экспрессионные и генетические факторы врожденного иммунитета, приводящие к тяжелому течению инфекции SARS-CoV-2 и, как следствие, к стойким изменениям в иммунной системе в течение длительного времени после выздоровления, что расширяет наши знания о молекулярно-генетических механизмах, связанных с длительным течением COVID-19. Полученные в ходе исследования результаты могут помочь оценить риски развития тяжелого течения

### Адрес для переписки:

Абрамова Наталья Дмитриевна  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт  
вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»  
105064, Россия, Москва, Малый Казенный пер., 5а.  
Тел.: 8 (916) 478-64-57.  
E-mail: and960911@gmail.com

### Address for correspondence:

Natalia D. Abramova  
I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera  
5a Malý Kazenny Lane  
Moscow  
105064 Russian Federation  
Phone: +7 (916) 478-64-57.  
E-mail: and960911@gmail.com

### Образец цитирования:

Н.Д. Абрамова, Н.О. Калюжная, Е.А. Меремьянина,  
Е.А. Богданова, М.П. Костинов, О.А. Свитич  
«Изменения молекулярно-генетического профиля  
молекул врожденного иммунитета у лиц, перенесших  
COVID-19» // Медицинская иммунология, 2026. Т. 28,  
№ 1. С. 53–64.  
doi: 10.15789/1563-0625-CIT-3149

© Абрамова Н.Д. и соавт., 2026  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### For citation:

N.D. Abramova, N.O. Kalyuzhnaya, E.A. Meremianina,  
E.A. Bogdanova, M.P. Kostinov, O.A. Svitich “Changes  
in the molecular genetic profile of innate immune molecules  
in individuals who have had COVID-19”, *Medical  
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*,  
2026, Vol. 28, no. 1, pp. 53–64.  
doi: 10.15789/1563-0625-CIT-3149

© Abramova N.D. et al., 2026  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-CIT-3149

инфекции, вызванной SARS-CoV-2, и развивающихся впоследствии осложнений у госпитализированных пациентов.

*Ключевые слова:* коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, экспрессия генов, врожденный иммунитет, полиморфизм генов, SNP

## CHANGES IN THE MOLECULAR GENETIC PROFILE OF INNATE IMMUNE MOLECULES IN INDIVIDUALS WHO HAVE HAD COVID-19

Abramova N.D.<sup>a</sup>, Kalyuzhnaya N.O.<sup>a</sup>, Meremianina E.A.<sup>a, b</sup>,  
Bogdanova E.A.<sup>c</sup>, Kostinov M.P.<sup>a, c</sup>, Svitich O.A.<sup>a, c</sup>

<sup>a</sup> I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

<sup>b</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

<sup>c</sup> I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Abstract.** In 2020, the COVID-19 pandemic has been declared. Since then, it was revealed that the severity of the disease pathology may depend not only on the viral strain, but also on the functioning of immunity system. The aim of our study was to evaluate some characteristics of expression and genetic factors of innate immunity in patients who have had COVID-19. We have studied scrapings from mucous membranes and venous blood samples taken from 148 patients. Identification of the studied markers was carried out using reverse transcription and RT-PCR methods. Statistical analysis of results was carried out using Mann–Whitney test, Fisher’s exact test,  $\chi^2$  test, odds ratio and 95% confidence interval. Our study has demonstrated a prognostic role of polymorphic markers, i.e., haplotypes of *TLR9* (rs352140 and rs5743836) and *TLR4* (rs11536889 and rs4986791) gene variants related to the risk of severe SARS-CoV-2 infection. When studying long-term effects of COVID-19, we have revealed that an imbalance in the expression of receptor and effector molecules at the mucosal level of immune response remains in patients who had a history of this disease. There was a decreased expression of both receptor molecules (TLR3, TLR7) and antiviral immune response factors (IL-28) in the oropharyngeal mucosa along with general increase of these markers in epithelial cells of nasopharyngeal mucosa. Expression levels and genetic factors of innate immunity associated with severe SARS-CoV-2 infection and, consequently, persistent changes in immune system long after recovery, have been revealed, thus expanding our knowledge of molecular genetics mechanisms associated with prolonged course of COVID-19. The results obtained during the study may help to assess the risks of developing severe infection caused by SARS-CoV-2 and evolving complications in hospitalized patients.

*Keywords:* coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2, gene expression, innate immune response, genetic polymorphisms, SNP

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) по проекту (гранту) № 20-04-60450/20 с использованием материально-технической базы ЦПК (центра коллективного пользования) ФГБНУ «НИИВС» им. И.И. Мечникова.

### Введение

Заболевание COVID-19 в 2020 году получило статус пандемии, которая привела к глобальному кризису общественного здравоохранения с беспрецедентной заболеваемостью. Из-за высокой контагиозности вируса SARS-CoV-2 заболевание быстро распространилось по всему земному

шару. За весь период пандемии было зарегистрировано более пяти волн роста числа инфицированных, что связано со способностью вируса SARS-CoV-2 часто мутировать. Появление новых штаммов, таких как Alpha, Beta, Delta, Gamma и Omicron и др., свидетельствует о быстром эволюционном процессе вирусных частиц и о дальнейшей возможности появления новых вариантов вируса, которые будут нести серьезную угрозу жизни и здоровья населения. За период пандемии было выявлено, что тяжесть течения заболевания COVID-19 может зависеть не только от штамма вируса, но и от других факторов. Так, например, возраст и общее состояние здоровья и иммунной системы человека, наличие или отсутствие сопутствующих хронических заболеваний,

генетическая предрасположенность, а также индивидуальный уровень макро- и микроэлементов в значительной степени влияют на тяжесть протекания заболевания COVID-19. Поскольку у пациентов, перенесших заболевание COVID-19, происходит нарушение баланса во врожденном и адаптивном иммунитете, можно говорить о том, что COVID-19 является иммуноопосредованным заболеванием [9]. Ключевую роль в запуске всех воспалительных процессов играют рецепторы, взаимодействующие с вирусом SARS-CoV-2 на уровне входных ворот, а именно в слизистых оболочках ротовой полости и носоглотки [15]. Помимо уже хорошо изученного при данной патологии рецептора ACE2, огромное значение имеют паттерн-распознающие рецепторы (PRRs) [5, 7, 23]. Одним из основных семейств PRRs являются Toll-подобные рецепторы (TLRs). TLRs воспринимают широкий спектр микробных компонентов и вызывают врожденные иммунные реакции. Все сигнальные пути, запускаемые TLRs, завершаются активацией ядерного фактора транскрипционного фактора-каппа В (NF-κB), который контролирует экспрессию множества генов воспалительных цитокинов. Для активации NF-κB также необходимы реакции фосфорилирования и деградации ингибирующих белков κB (IκB), которые запускаются при помощи киназ. Кроме того, TLRs могут активировать альтернативные пути, которые также вызывают противовирусные врожденные иммунные реакции [10]. Исходя из этого, TLRs представляют собой связующее звено между врожденным и адаптивным иммунитетом, регулируя активацию антигенпрезентирующих клеток и ключевых цитокинов. Также TLRs могут напрямую регулировать активацию, рост, дифференцировку, развитие и функционирование Т-клеток [12, 23].

Таким образом, количество и функциональная активность TLRs играют определяющую роль в запуске и протекании каскада иммунных реакций при инфекционных, аутоиммунных и онкологических заболеваниях. Сигнальные каскады, которые запускаются PRRs, в том числе TLRs, приводят к транскрипции генов и экспрессии таких провоспалительных цитокинов, как, например, фактор некроза опухоли альфа (TNFα), интерлейкин-1 бета (IL-1β) и др. [7, 14]. Значительный выброс этих цитокинов приводит к гиперактивации иммунной системы. Длительное протекание воспалительных процессов, к которым может привести избыточный выброс TNFα, IL-1β и других цитокинов, способны вызвать длительную дисфункцию иммунитета, приводя к тяжелому течению COVID-19 и осложнениям сопутствующих хронических заболеваний [11, 17, 25].

Исследование экспрессионного профиля рецепторных и эффекторных молекул на уровне слизистых оболочек верхних дыхательных путей (ВДП) поможет лучше понять молекулярные механизмы патогенеза COVID-19. Экспрессионная активность этих факторов, в свою очередь, определяется генетическими особенностями индивидуума, поэтому немаловажную роль играет анализ полиморфных маркеров в генах рецепторов врожденного иммунитета. Таким образом, **целью данного исследования** было изучение особенностей экспрессионного профиля рецепторных и эффекторных молекул и генетических факторов врожденного иммунитета у пациентов, перенесших заболевание COVID-19.

## Материалы и методы

Исследование генетического и экспрессионного профиля молекул врожденного иммунитета было проведено на клинической базе ГКБ 57 имени Д.Д. Плетнева. В настоящем исследовании приняли участие 148 пациентов: 123 пациента перенесли COVID-19; контрольную выборку составили 25 условно здоровых человек (не заболевшие после контакта с инфицированным лицом). Сбор образцов для анализа проходил в период сентября 2020 года по январь 2021 года. Исследование проводилось при информированном согласии пациентов. Для проведения этого исследования был пройден локальный этический комитет ФГБНУ НИИ ВС им. И.И. Мечникова. В ходе заседания был составлен протокол № 1 (25.01.2023 № 16/01). По документам, предоставляемым в локальный этический комитет, было сделано заключение о том, что проводимое научное исследование обосновано и одобрено.

Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, были отобраны в соответствии со специальными характеристиками исследуемых групп – критериями включения и исключения. Критериями включения в группу были следующие аспекты: пациенты в возрасте 18-35 лет, имеющие в анамнезе типичные симптомы коронавирусной инфекции, подтвержденные ПЦР-тестом. Исследование было проведено у лиц русской популяции, проживающих в московском регионе; лица, которые принадлежали другим этническим группам, были исключены из исследования.

Учитывались следующие проявления: нарушение обоняния (аносмия, гипосмия), кашель с мокротой, заложенность носа, ринорея, гипертермия, мышечные боли, а также физические признаки пневмонии (фокус крепитации и/или мелкопузырчатых хрипов, укорочение перкуторного звука, жесткое бронхиальное дыхание), лейкоцитоз  $> 10 \times 10^9/\text{л}$  и палочкоядерный сдвиг  $> 10\%$ . Критериями исключения являлись: пациенты в возрасте младше 18 лет и старше 35 лет,

принимающие иммуномодулирующую терапию и/или имеющие обострения сопутствующих хронических заболеваний. Помимо всего прочего из исследования исключались женщины с подтвержденной беременностью/лактацией.

Для оценки экспрессионного профиля рецепторных и эффекторных молекул врожденного иммунитета были исследованы материалы от пациентов ( $n = 25$ ), перенесших заболевание COVID-19. Контрольную группу составили пациенты, контактировавшие с больными COVID-19, но с отрицательным результатом на наличие вируса или антител к вирусу SARS-CoV-2 в ПЦР-РВ и хемилюминисцентном иммуноанализе. Забор биологического материала осуществлялся в контрольных точках исследования: 4 месяца, 6 месяцев, 8 месяцев после перенесенного заболевания COVID-19. В работе использовали биоматериал в виде соскобов слизистых оболочек ротоглотки, носоглотки и ротовой полости. Забор материала производился цитощеточкой типа А (ООО «Юнона», Россия) и транспортировался в лабораторию в пробирке на 1,5 мл в физиологическом растворе (НПП «ПанЭко», Россия) в закрытом пакете. Для изучения генетических маркеров осуществлялся забор венозной крови: в группу с тяжелым течением COVID-19 вошло 99 человек, с легким течением – 24 человека, контрольную группу составили 25 человек.

Из полученного биоматериала выделяли нуклеиновые кислоты методом сорбции на силикагеле с использованием коммерческого набора «РИБО-сорб» (AmpliSens, Россия) в соответствии с инструкцией. Проверка качества выделенной РНК для исследования экспрессии генов *TLR3*, *TLR7*, *IL1 $\beta$* , *IL28*, *TNF $\alpha$*  осуществлялась с помощью спектрофотометра Nanodrop 2000® (Thermo Scientific, США). Реакцию обратной транскрипции и последующий анализ методом ПЦР-РВ проводили с помощью коммерческих наборов «Набор для обратной транскрипции ОТ-1» и «Набор реагентов для проведения ПЦР-РВ в присутствии красителя SYBR Green I» (ООО «НПФ «Синтол», Россия). Последовательность праймеров для генов *TLR3*, *TLR7*, *IL1 $\beta$* , *IL28*, *TNF $\alpha$*  подбирали с помощью программы Vector NTI, анализируя последовательность интересующих генов, полученную из GenBank [1, 2]. Стандартизация результатов ПЦР-РВ проводилась по уровню экспрессии гена «домашнего хозяйства»  $\beta$ -актина. Обхват экспрессии гена был посчитан методом относительного анализа экспрессии гена  $\Delta\Delta C_t$  [22]. Статистическую обработку результатов проводили с использованием критерия Манна–Уитни (GraphPad Prism ver. 8, США). Данные на графиках представлены в виде медицинских значений.

Идентификация полиморфных маркеров в генах *IL28B*, *TLR4* и *TLR9* также осуществлялась при помощи ПЦР-РВ. Для идентификации полиморфных маркеров в гене *IL28B* были использованы готовые коммерческие наборы фирмы ООО «НПФ «Синтол» (Россия). Для оценки полиморфных маркеров rs352140 (*TLR9*) и rs11536889 (*TLR4*) были использованы реагенты из «Набора реагентов для проведения ПЦР-РВ» (ООО «НПФ «Синтол», Россия) и специально синтезированные праймеры и зонды (ООО «НПФ «Синтол», Россия). Исследование полиморфных маркеров rs5743836 (*TLR9*) и rs4986791 (*TLR4*) осуществлялось при помощи адаптированной методики с использованием коммерческих наборов фирмы НПФ «Литех» (Россия) и «Набора для проведения ПЦР-РВ в присутствии интеркалирующего красителя SYBR Green I» (ООО «НПФ «Синтол», Россия). Статистический анализ был выполнен с применением точного критерия Фишера (Fi) (FisherExact.exe, Dr. Haseeb A. Khan, Саудовская Аравия, <http://www.biometrica.tomsk.ru>), критерия  $\chi^2$ , критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса, расчетом отношения шансов и 95%-ного доверительного интервала (Microsoft Excel 2016, США).

## Результаты

При заражении COVID-19 на уровне слизистых оболочек ротовой полости и носоглотки вирус SARS-CoV-2 контактирует с PRRs, такими как TLR3 и TLR7. TLR3 опосредует индукцию транскрипции интерферонов I типа (IFN), провоспалительных цитокинов и хемокинов, тем самым запуская цепь противовирусных иммунных реакций [6, 12, 13]. Активация TLR7 также приводит к продукции провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ , IFN I типа и др. [12]. Активация PRRs и последующая выработка провоспалительных факторов при длительной стимуляции вирусом SARS-CoV-2 может вызвать затяжной воспалительный процесс, приводящий к тяжелому повреждению легких. В дальнейшем такой иммунный ответ может привести к системному воспалению и к повреждению других органов и тканей. Поэтому оценка уровня экспрессии рецепторных и эффекторных молекул врожденного иммунитета в период реабилитационного процесса у лиц, перенесших COVID-19, позволит лучше понять фундаментальные процессы, происходящие в иммунной системе на уровне слизистых оболочек, а также прогностически оценить риск возникновения тяжелого течения COVID-19 и дальнейших осложнений, вызванных длительной стимуляцией вирусом SARS-CoV-2 иммунной системы. Полученные данные представлены в таблице 1.

Нами было выявлено достоверное снижение уровня экспрессии генов рецепторов врожденно-

**ТАБЛИЦА 1. ЭКСПРЕССИОННЫЙ ПРОФИЛЬ РЕЦЕПТОРНЫХ И ЭФФЕКТОРНЫХ МОЛЕКУЛ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА НА УРОВНЕ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ ЗАБОЛЕВАНИЕ COVID-19, ОТНОСИТЕЛЬНО КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ**

TABLE 1. EXPRESSION PROFILE OF RECEPTOR AND EFFECTIVE MOLECULES OF INNATE IMMUNITY AT THE LEVEL OF THE MUCOUS MEANS OF THE UPPER RESPIRATORY TRACT IN PERSONS WHO HAVE RECOVERED FROM COVID-19 RELATIVE TO THE CONTROL GROUP

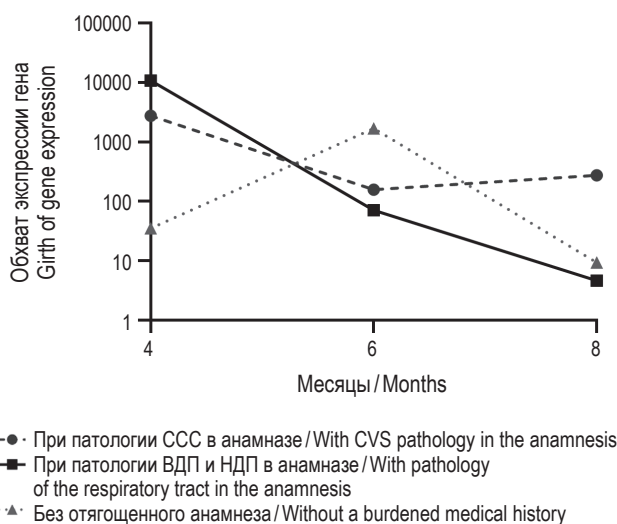
Экспрессия гена значения 2-ΔΔCt(t), относительные единицы Gene expression values of 2-ΔΔCt(t), relative units	Ротоглотка Oropharynx					
	4-й месяц / 4 <sup>th</sup> month		6-й месяц / 6 <sup>th</sup> month		8-й месяц / 8 <sup>th</sup> month	
	Изменение Changes	р-уровень значимости p-value	Изменение Changes	р-уровень значимости p-value	Изменение Changes	р-уровень значимости p-value
<i>TLR3</i>	↓ в 28 × 10 <sup>4</sup>	<b>0,0238</b>	↓ в 11 × 10 <sup>4</sup>	<b>0,0238</b>	↓	0,069
<i>TLR7</i>	↓ в 119,4	<b>0,0101</b>	↓ в 148,3	<b>0,0005</b>	↓ в 456,07	<b>0,0005</b>
<i>IL1β</i>	↑	0,2949	↑	0,1079	↑	0,5728
<i>IL28</i>	↓ в 215,5	<b>0,0012</b>	↓ в 278,4	<b>0,0007</b>	↓ в 533,5	<b>0,0095</b>
<i>TNFα</i>	↓	0,8357	↓	0,2284	↓ в 34 p	0,0992
Экспрессия гена значения 2-ΔΔCt(t), относительные единицы Gene expression values of 2-ΔΔCt(t), relative units	Носоглотка Nasopharynx					
	4-й месяц / 4 <sup>th</sup> month		6-й месяц / 6 <sup>th</sup> month		8-й месяц / 8 <sup>th</sup> month	
	Изменение Changes	р-уровень значимости p-value	Изменение Changes	р-уровень значимости p-value	Изменение Changes	р-уровень значимости p-value
<i>TLR3</i>	↑	0,4079	↑	0,0879	↑	0,1898
<i>TLR7</i>	↔	0,9015	↑	0,8048	↔	0,2086
<i>IL1β</i>	↑ в 108,5	<b>0,0328</b>	↑	0,1259	↑	0,3749
<i>IL28</i>	↑	0,7473	↑	0,3489	↑	0,6154
<i>TNFα</i>	↑ в 421,5	<b>0,0044</b>	↑ в 184,5	<b>0,0031</b>	↑ в 23,06	<b>0,0068</b>
Экспрессия гена значения 2-ΔΔCt(t), относительные единицы Gene expression values of 2-ΔΔCt(t), relative units	Ротовая полость Oral cavity					
	4-й месяц / 4 <sup>th</sup> month		6-й месяц / 6 <sup>th</sup> month		8-й месяц / 8 <sup>th</sup> month	
	Изменение Changes	р-уровень значимости p-value	Изменение Changes	р-уровень значимости p-value	Изменение Changes	р-уровень значимости p-value
<i>TLR3</i>	↑	0,1416	↑	0,0206	↑	0,2818
<i>TLR7</i>	↑	0,9773	↑	0,3922	↔	0,5083
<i>IL1β</i>	↓	0,1416	↓	0,1416	↓	0,1135
<i>IL28</i>	↓ в 29 × 10 <sup>4</sup>	<b>0,0007</b>	↓ в 41 × 10 <sup>4</sup>	<b>0,0007</b>	↓ в 73 × 10 <sup>4</sup>	<b>0,0007</b>
<i>TNFα</i>	↔	0,6669	↑	0,2257	↔	0,5489

Примечание. ↑ – увеличение уровня экспрессии относительно группы условно здоровых лиц; ↓ – снижение уровня экспрессии относительно группы условно здоровых лиц; ↔ – равнозначный уровень экспрессии с контрольной группой. Жирным выделены достоверно значимые результаты (при  $p \leq 0,05$  по тестам Манна–Уитни) исследования экспрессионного профиля молекул.

Note. ↑, increase in expression level relative to a group of conditionally healthy individuals; ↓, decrease in expression level relative to a group of conditionally healthy individuals; ↔, equivalent level of expression with the control group. Reliably significant results (at  $p \leq 0.05$  according to Mann–Whitney tests) of the study of the expression profile of molecules are highlighted in bold.

го иммунитета *TLR3* и *TLR7* на уровне слизистых оболочек носоглотки и ротоглотки в течение всего периода реабилитации. Однако на уровне слизистых носоглотки и ротоглотки наблюдается тенденция к увеличению уровня экспрессии данных генов.

Экспрессия генов цитокинов *IL1β*, *IL28*, *TNFα* была разнонаправленной. Наблюдалось увеличение уровня экспрессии *IL1β* на слизистых оболочках ротоглотки и носоглотки; в частности, нами было выявлено достоверное увеличение уровня экспрессии *IL1β* на эпителиальных клетках носоглотки (в 108,5 раза,  $p < 0,05$ ) на 4-й месяц после перенесенного заболевания COVID-19, которое поддерживалось на высоком уровне в последующие месяцы. Можно сделать вывод, что уровень экспрессии гена *IL1β* остается высоким после перенесенного заболевания COVID-19.



**Рисунок 1. Уровень экспрессии гена *IL1β* в носоглотке у лиц, перенесших заболевание COVID-19**

**Примечание.** По оси абсцисс – время и группы; по оси ординат – относительные единицы от числа копий β-актина. Красным цветом – экспрессия гена *IL1β* у лиц с сопутствующей ССС патологией в анамнезе. Синим цветом – экспрессия гена *IL1β* у лиц с сопутствующей патологией дыхательных путей (ВДП и НДП) в анамнезе. Зеленым цветом – экспрессия гена *IL1β* у лиц без отягощенного анамнеза.

Figure 1. *IL1β* gene expression level in the nasopharynx of individuals who have had COVID-19 disease

Note. The x-axis represents time and groups; the y-axis shows relative units of β-actin copy number. Red color shows the expression of the *IL1β* gene in individuals with a history of concomitant CVD pathology. Blue color indicates *IL1β* gene expression in individuals with a history of concomitant respiratory tract pathology. Green color shows the expression of the *IL1β* gene in individuals without a significant medical history.

При изучении противовирусного цитокина *IL-28* нами было выявлено достоверное снижение уровня экспрессии гена на слизистых оболочках ротоглотки и ротовой полости. Однако уровень экспрессии гена *IL28* сохранялся высоким во входных воротах инфекции, а именно в носоглотке. Сохраняется и высокий уровень экспрессии *TNFα* на уровне слизистого эпителия носоглотки.

Как было отмечено ранее, заболевание COVID-19 вызывает стойкие изменения в работе организма. Вирус SARS-CoV-2 запускает множество патофизиологических состояний, которые могут усугублять тяжелые хронические состояния пациентов [15]. На сегодняшний день существует множество работ о влиянии «цитокинового шторма» на сопутствующие заболевания в анамнезе у лиц с заболеванием COVID-19 [15, 16, 20]. Также множество исследований посвящено влиянию уровня экспрессии эффекторных молекул на развитие аутоиммунитета и тяжелых патофизиологических состояний [18, 22, 23]. Однако такие исследования в основном направлены на системный уровень. Интересно было оценить уровень экспрессии эффекторных молекул врожденного иммунитета на уровне слизистых оболочек барьерных тканей (ротоглотка, носоглотка, ротовая полость) у лиц, перенесших заболевание COVID-19 с хроническими заболеваниями в анамнезе. Поскольку высокий уровень экспрессии как рецепторных, так и эффекторных молекул врожденного иммунитета был высоким на уровне слизистой оболочки носоглотки у лиц, перенесших заболевание COVID-19, было интересно посмотреть, как экспрессия эффекторных молекул будет ассоциирована с сопутствующими хроническими заболеваниями. В работе получены следующие результаты. Нами было выявлено (рис. 1), что у лиц с хронической сопутствующей патологией как сердечно-сосудистой, так и легочной системы (верхних дыхательных путей (ВДП) и нижних дыхательных путей (НДП)), перенесших заболевание COVID-19, уровень экспрессии *IL1β* сохраняется высоким на 4-й месяц после перенесенного заболевания.

Однако уровень экспрессии *IL1β* в дальнейшем снижается в 20 раз у группы лиц с хронической сопутствующей патологией легочной системы. Похожая картина наблюдается и у лиц с хронической сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы. Нами был выявлен высокий уровень экспрессии *IL1β* на уровне эпителиальных клеток носоглотки на 4-й месяц после перенесенного заболевания COVID-19, который снижался в последующие месяцы (6-й месяц и 8-й месяц). Интересно отметить, что уровень экспрессии гена *IL1β* на уровне слизистой обо-

лочки носоглотки у лиц без хронических заболеваний в анамнезе исходно был низким, возрастал спустя полгода после перенесенного заболевания и затем снижался.

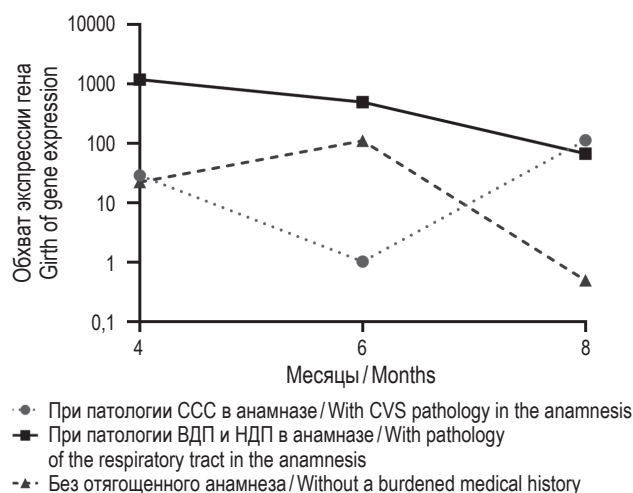
Относительно уровня экспрессии *TNFα* у лиц с сопутствующими хроническими заболеваниями, наблюдалась следующая картина (рис. 2). При сопутствующих хронических легочных заболеваниях у лиц, переболевших COVID-19, исходно высокий уровень экспрессии *TNFα* на уровне эпителиальных клеток носоглотки в последующие месяцы после инфекционного процесса, вызванного SARS-CoV-2, плавно снижался (в 2,3 раза на 6-й месяц и 7,3 раза на 8-й месяц относительно исходного уровня). Другая картина наблюдалась у лиц с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССС). Нами было выявлено снижение уровня экспрессии в 28 раз *TNFα* на 4-6-й месяц после перенесенного заболевания COVID-19. Однако на 8-й месяц после перенесенного заболевания COVID-19 наблюдается значительное увеличение уровня экспрессии *TNFα* на уровне слизистой оболочки носоглотки.

Экспрессия молекул врожденного иммунитета при COVID-19 и его осложнениях зависит от многих факторов, включая гормональный фон, метилирование ДНК, активность регуляторных белков и мРНК и т. д. Также значимое влияние на экспрессию белковых молекул могут оказывать индивидуальные вариации генома человека, а именно полиморфные маркеры в изучаемых генах иммунитета. В нашем исследовании мы проанализировали ассоциацию тяжелого течения COVID-19 с полиморфизмами в генах врожденного иммунитета: *IL28B* (rs12979860 и rs8099917), *TLR4* (rs11536889 и rs4986791) и *TLR9* (rs352140 и rs5743836).

Анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера rs5743836 в гене *TLR9* показал, что при тяжелом течении инфекции SARS-CoV-2 аллель Т встречался в 7 раз чаще ( $p(Fi) < 0,001$ ; OR = 7,2; 95% ДИ = 3,4-15,3), а генотип ТТ – в 21 раз чаще по сравнению с контрольной группой ( $p(Fi) < 0,001$ ; OR = 21,4; 95% ДИ = 4,5-101,3) и почти в 10 раз чаще по сравнению с легким течением COVID-19 ( $p(Fi) = 0,029$ ; OR = 9,7; 95% ДИ = 1,1-89,6). Генотип ТС, напротив, в группе с тяжело протекающей инфекцией SARS-CoV-2 встречался значительно реже: в 3 раза по сравнению с контрольной группой ( $p(Fi) = 0,025$ ; OR = 0,3; 95% ДИ = 0,1-0,8) и в 11,5 раза по сравнению с легким течением ( $p(Fi) = 0,018$ ; OR = 0,09; 95% ДИ = 0,01-0,8). Также в группе с тяжело протекающей инфекцией SARS-CoV-2 по сравнению с контрольной группой реже встречалась гомозигота СС ( $p(Fi) = 0,001$ ; OR = 0,08; 95% ДИ = 0,02-0,4).

Данные представлены на рисунке 3. Анализ полиморфного маркера rs352140 в гене *TLR9* не выявил значимых ассоциаций с тяжелым течением COVID-19. Также мы рассмотрели два изучаемых маркера в гене *TLR9* в совокупности (rs352140&rs5743836) и изучили распространенность гаплотипов в изучаемых выборках. Статистически значимая разница была выявлена при анализе гаплотипа GATT, который встречался с частотой 0,302 в основной группе, а в группах сравнения обнаружен не был (рис. 4).

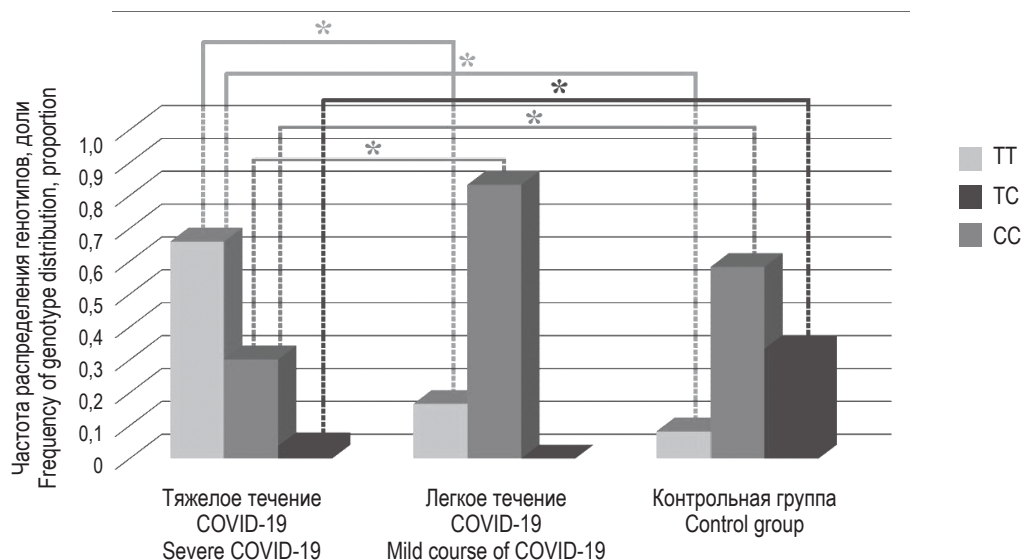
Исследование полиморфных маркеров rs11536889 и rs4986791 в гене *TLR4* не выявило непосредственной связи данных маркеров с тяжелым течением COVID-19. Однако анализ показал, что генотип СТ (rs4986791) ассоциирован с восприимчивостью к инфекции SARS-CoV-2 ( $p(Fi) = 0,044$ ), в то время как генотип СС при COVID-19 встречался значительно реже ( $p(Fi) = 0,025$ ). Анализ гаплотипов продемонстрировал следующую закономерность: в контрольной выборке встречались только гаплоти-



**Рисунок 2. Уровень экспрессии гена *TNFα* в носоглотке у лиц, перенесших заболевание COVID-19**

**Примечание.** По оси абсцисс – время и группы; по оси ординат – относительные единицы от числа копий β-актина. Красным цветом – экспрессия гена *TNFα* у лиц с сопутствующей ССС патологией в анамнезе. Синим цветом – экспрессия гена *TNFα* у лиц с сопутствующей патологией дыхательных путей (ВДП и НДП) в анамнезе. Зеленым цветом – экспрессия гена *TNFα* у лиц без отягощенного анамнеза.

Figure 2. Level of expression of the *TNFα* gene in the nasopharynx in individuals who have had COVID-19 disease  
Note. The x-axis represents time and groups; the y-axis shows relative units of β-actin copy number. Red color shows the expression of the *TNFα* gene in individuals with a history of concomitant CVD pathology. Blue color indicates the expression of the *TNFα* gene in individuals with a history of concomitant respiratory tract pathology. Green color – *TNFα* gene expression in individuals without a significant medical history.



**Рисунок 3. Распределение частот генотипов полиморфного маркера rs5743836 гена *TLR9* в группах с тяжелым и легким течением коронавирусной инфекции и в контрольной группе**

Примечание. По оси абсцисс представлены исследуемые группы; по оси ординат представлена частота. \* –  $p \leq 0,05$ .

Figure 3. Distribution of genotype frequencies of the polymorphic marker rs5743836 of the *TLR9* gene in groups with severe and mild coronavirus infection and in the control group

Note. The x-axis represents the study groups, and the y-axis represents frequency. \*,  $p \leq 0.05$

пы GGCC (частота 0,917) и GCCC (0,083), в то время как при тяжелом течении COVID-19 помимо GGCC (0,658) и GCCC (0,178) встречались еще гаплотипы GGCT (0,137), GCCT (0,014) и GCTT (0,014). Статистический анализ также выявил, что при тяжелой инфекции SARS-CoV-2 гаплотип GGCC встречался реже (OR = 0,2; 95% ДИ = 0,04-0,8), что продемонстрировано на рисунке 5.

Анализ полиморфных маркеров rs12979860 и rs8099917 в гене *IL28B* не выявил ассоциации с тяжелым течением инфекции SARS-CoV-2. Вероятно, выявленные нами изменения в экспрессии данного гена на уровне слизистых оболочек ВДП у лиц с COVID-19 могут быть вызваны другими факторами или генетическими особенностями индивидов.

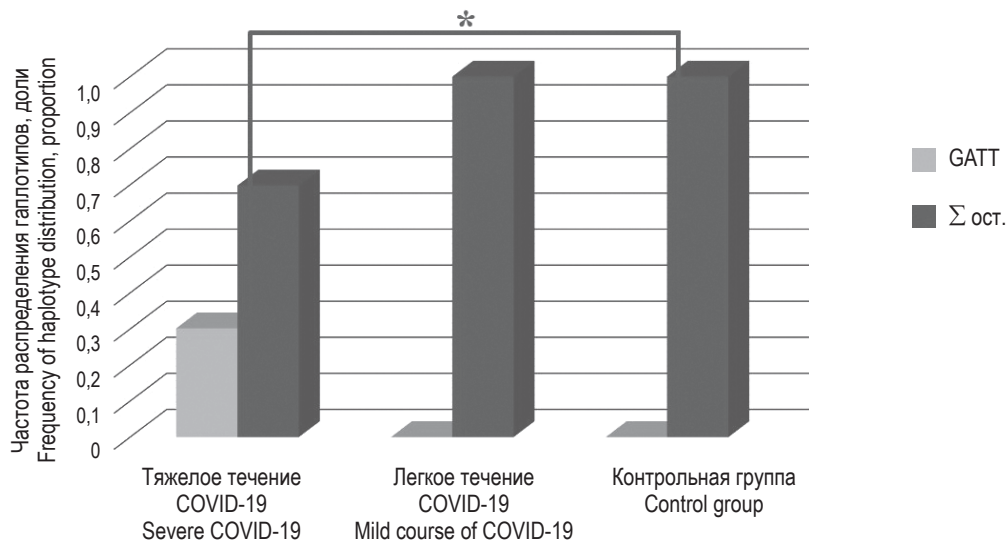
## Обсуждение

Увеличение уровня экспрессии генов молекул врожденного иммунитета можно объяснить тем, что количество мРНК коррелирует с уровнями воспаления и потенциального повреждения тканей, которое сохраняется после перенесения заболевания COVID-19 [6, 13, 14].

Высокий уровень экспрессии *IL1β* на слизистых оболочках носоглотки у лиц, перенесших заболевание COVID-19, может объясняться ролью *IL1β* в иммунном ответе, направленном на вирусные инфекции. Данный цитокин играет роль в рекрутировании и активации иммунных

клеток, не обладая при этом прямой противовирусной активностью. Через свой рецептор IL-1R1 он регулирует активацию провоспалительных цитокинов, хемоаттрактантов, не нарушая при этом противовирусного ответа IFN. Помимо этого, данный цитокин активирует инфламмосомы для успешной элиминации вирусных частиц. В частности, некоторые исследования свидетельствуют о том, что высокий уровень активации воспалительных инфламмосом NLRP3 в сочетании с продукцией IL-18 и IL-1β в дальнейшем отрицательно влияет на функцию [3, 19]. Возможно, именно гиперэкспрессия данных цитокинов на уровне слизистого эпителия носоглотки и ротоглотки в дальнейшем может вызывать когнитивные нарушения, характерные для лиц, перенесших заболевание COVID-19 в тяжелой форме течения. Также нами было показано, что у лиц с хроническими патологиями респираторной системы в анамнезе сохраняется высокий уровень экспрессии *IL1β*. Известно что, высокие уровни экспрессии *IL1β* являются прогностическими для хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [27].

Относительно уровня экспрессии гена *IL28* было показано увеличение в течение до 8 месяцев после перенесенного COVID-19 во входных воротах инфекции, а именно в носоглотке. Н.Е. Davis и соавт. выяснили, что высокий уровень экспрессии и продукции IFNλ, может сохраняться высоким спустя более чем полгода с момента заболевания COVID-19 [8].

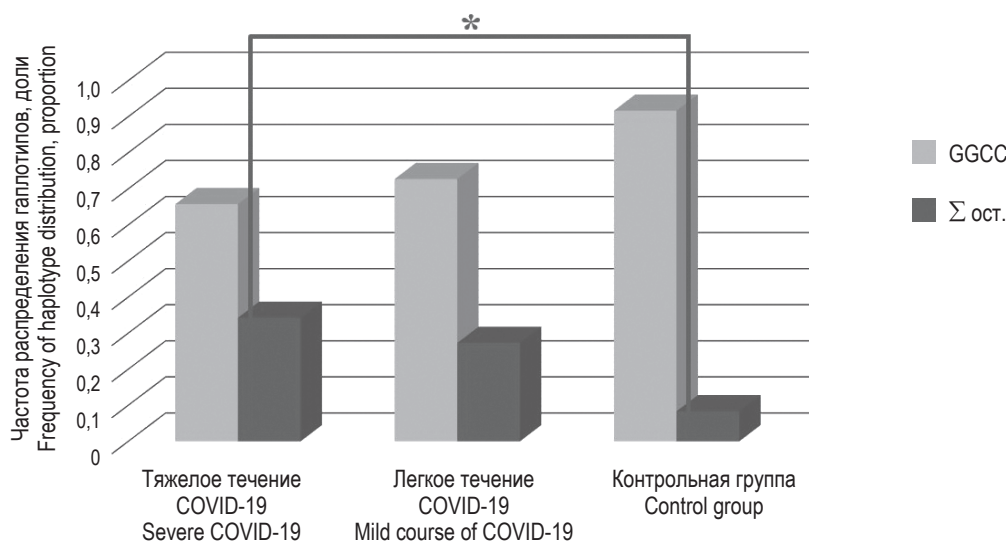


**Рисунок 4. Распределение частот гаплотипов GATT полиморфных маркеров rs352140 и rs5743836 гена *TLR9* в группах с тяжелым и легким течением коронавирусной инфекции и в контрольной группе**

Примечание. См. примечание к рисунку 3.

Figure 4. Distribution of haplotype frequencies of GATT polymorphic markers rs352140 and rs5743836 of the *TLR9* gene in groups with severe and mild coronavirus infection and in the control group

Note. As for Figure 3.



**Рисунок 5. Распределение частот гаплотипов GGCC полиморфных маркеров rs11536889 и rs4986791 гена *TLR4* в группах с тяжелым и легким течением коронавирусной инфекции и в контрольной группе**

Примечание. См. примечание к рисунку 3.

Figure 5. Distribution of frequencies of GGCC haplotypes of polymorphic markers rs11536889 and rs4986791 of the *TLR4* gene in groups with severe and mild coronavirus infection and in the control group

Note. As for Figure 3.

Изменение в сторону гиперэкспрессии *TNFα* возможно объяснить сохранностью локального умеренного воспаления. Известно, что при многих тяжелых вирусных заболеваниях на системном уровне сохраняется умеренная воспалительная реакция организма со значительными измене-

ниями уровней циркулирующих цитокинов, таких как IL-1 (IL-1α и IL-1β) и TNFα [26]. Однако клеточные механизмы на уровне мукозального иммунитета, их роль и их терапевтический потенциал еще предстоит изучить у выздоровевших пациентов. Увеличение уровня экспрессии гена

*TNF $\alpha$*  у лиц с патологией сердечно-сосудистой системы в анамнезе объясняется тем, что при заболевании COVID-19 отмечается выраженное снижение количества лимфоцитов различных линий, включая Т-лимфоциты, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> и регуляторные Т-лимфоциты. Иммуносупрессия, возникающая при инфекции SARS-CoV-2, а также перераспределение клеток иммунной системы могут быть связаны с временным снижением защитной функции клеток иммунной системы, с возможностью потери аутоотолерантности к некоторым аутоантигенам. Однако в период реабилитации может происходить восстановление систем иммунитета, при котором может возникнуть нерегулируемый иммунологический ответ [4, 6].

Полученные в работе данные позволили предположить, что нарушения со стороны иммунной системы слизистой оболочки могут привести к усилению системного воспаления, которое связано с хроническими болезнями дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Таким образом, поддержание мукозальной иммунной системы может иметь ключевое значение для предотвращения или смягчения осложнений хронических патологий.

## Заключение

В ходе проведенного нами исследования была показана прогностическая роль полиморфных маркеров и гаплотипов в генах *TLR9* (rs352140 и rs5743836) и *TLR4* (rs11536889 и rs4986791) в отношении риска развития тяжелого течения инфекции SARS-CoV-2. Было выявлено, что генотип ТТ (rs5743836) и гаплотип GATT в гене *TLR9* повышают риск развития патологии в 21 и 8 раз соответственно. Также с тяжелым течением ассоциирована гетерозигота (rs4986791) в гене *TLR4*. Напротив, генотип ТС и гомозигота СС полиморфного маркера rs5743836 в гене *TLR9* при тяжелом течении COVID-19 встречались в 3 и 12 раз реже. Генотип СС (rs4986791) и гаплотип GGCC в гене *TLR4* также играли протективную роль в отношении тяжелого течения инфекции SARS-CoV-2, снижая риск ее развития в 5 раз.

При изучении отдаленных последствий COVID-19 было выявлено, что у пациентов, перенесших заболевание, сохраняется дисбаланс

экспрессии рецепторных и эффекторных молекул врожденного иммунитета на уровне слизистых оболочек ВДП. Наблюдается снижение уровня экспрессии как рецепторных молекул (TLR3, TLR7), так и факторов противовирусного иммунного ответа (IL28) в слизистых ротоглотки на фоне общего увеличения этих маркеров в эпителиальных клетках слизистой оболочки носоглотки. Эти изменения способны влиять на другие хронические заболевания, включающие в себя нарушения в работе сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Таким образом, были изучены экспрессионные и генетические факторы врожденного иммунитета, приводящие к тяжелому течению инфекции SARS-CoV-2 и, как следствие, к стойким изменениям в иммунной системе в течение длительного времени после выздоровления, что расширяет наши знания о молекулярно-генетических механизмах, связанных с длительным течением COVID-19. Кроме того, полученные в ходе исследования результаты могут помочь оценить риски развития тяжелого течения инфекции, вызванной SARS-CoV-2, и развивающихся впоследствии осложнений у госпитализированных пациентов.

## Благодарности

Авторы выражают благодарность центру коллективного пользования НИИВС им. И.И. Мечникова. Исследование выполнено с использованием научного оборудования центра коллективного пользования «НИИВС им. И.И. Мечникова» при финансовой поддержке проекта Российской Федерации в лице Министерства образования и науки России (соглашение № 075-15-2021-676 от 28.07.2021).

Авторы благодарят сотрудников кафедры госпитальной терапии Педиатрического Факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова: академика РАН, д.м.н., профессора, заведующего кафедрой госпитальной терапии ПФ А.Г. Чучалина, а также профессора кафедры госпитальной терапии ПФ И.А. Баранову.

## Список литературы / References

1. Абрамова Н.Д., Сощенко Т.Д., Меремьянина Е.А., Солнцева В.К., Железняк В.Н., Свитич О.А. Экспрессия рецепторов врожденного иммунитета TLR3 и TLR7 на уровне слизистых оболочек верхних дыхательных путей у пациентов с тяжелой формой COVID-19 // *Терапия*, 2023. Т. 9, № 2. С. 7-13. [Abramova N.D., Soshchenko T.D., Meremyanina E.A., Solntseva V.K., Zheleznyak V.N., Svitich O.A. Expression of innate immunity TLR3 and TLR7 receptors at the level of the upper respiratory airways' mucosa in patients with severe COVID-19. *Terapiya = Therapy*, 2023, Vol. 9, no. 2, pp. 7-13. (In Russ.)]

2. Абрамова Н.Д., Меремьянина Е.А., Калюжная Н.О., Поддубиков А.В., Костинов М.П., Греченко В.В., Свитич О.А. Экспрессия и продукция цитокинов у пациентов с тяжелым течением SARS-CoV-2 // Российский иммунологический журнал, 2023. Т. 26, № 4. С. 603-610. [Abramova N.D., Meremyanina E.A., Kalyuzhnaya N.O., Poddubikov A.V., Kostinov M.P., Grechenko V.V., Svitich O.A. Cytokine expression and production in severe cases of SARS-CoV-2 infection. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2023, Vol. 26, no. 4, pp. 603-610. (In Russ.)] doi: 10.46235/1028-7221-13957-CEA.
3. Akbarialiabad H., Taghrir M.H., Abdollahi A., Ghahramani N., Kumar M., Paydar S., Razani B., Mwangi J., Asadi-Pooya A.A., Malekmakan L., Bastani B. Long COVID, a comprehensive systematic scoping review. *Infection*, 2021, Vol. 49, no. 6, pp. 1163-1186.
4. Barison A., Aimo A., Castiglione V., Arzilli C., Lupón J., Codina P., Santiago-Vacas E., Cediel G., Emdin M., Bayes-Genis A. Cardiovascular disease and COVID-19: les liaisons dangereuses. *Eur. J. Prev. Cardiol.*, 2020, Vol. 27, no. 10, pp. 1017-1025.
5. Botos I., Liu L., Wang Y., Segal D.M., Davies D.R. The toll-like receptor 3:dsRNA signaling complex. *Biochim. Biophys. Acta*, 2009, Vol. 1789, no. 9-10, pp. 667-674.
6. Cañas C.A. The triggering of post-COVID-19 autoimmunity phenomena could be associated with both transient immunosuppression and an inappropriate form of immune reconstitution in susceptible individuals. *Med. Hypotheses*, 2020, Vol. 145, 110345. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110345.
7. Chen Y., Lin J., Zhao Y., Ma X., Yi H. Toll-like receptor 3 (TLR3) regulation mechanisms and roles in antiviral innate immune responses. *J. Zhejiang Univ. Sci. B*, 2021, Vol. 22, no. 8, pp. 609-632.
8. Davis H.E., Assaf G.S., McCorkell L., Wei H., Low R.J., Re'em Y., Redfield S., Austin J.P., Akrami A. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*, 2021, Vol. 38, 101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019.
9. Fathi F., Sami R., Mozafarpour S., Hafezi H., Motedayyen H., Arefnezhad R., Eskandari N. Immune system changes during COVID-19 recovery play key role in determining disease severity. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 2020, Vol. 34, 2058738420966497. doi: 10.1177/2058738420966497.
10. Kawai T., Akira S. Signaling to NF-kappaB by Toll-like receptors. *Trends Mol. Med.*, 2007, Vol. 13, no. 11, pp. 460-469.
11. Kawasaki T., Kawai T. Toll-like receptor signaling pathways. *Front. Immunol.*, 2014, Vol. 5, 461. doi: 10.3389/fimmu.2014.00461.
12. Khanmohammadi S., Rezaei N. Role of Toll-like receptors in the pathogenesis of COVID-19. *J. Med. Virol.*, 2021, Vol. 93, no. 5, pp. 2735-2739.
13. Lee B.L., Barton G.M. Trafficking of endosomal Toll-like receptors. *Trends Cell Biol.*, 2014, Vol. 24, no. 6, pp. 360-369.
14. Luo X.H., Zhu Y., Mao J., Du R.C. T cell immunobiology and cytokine storm of COVID-19. *Scand. J. Immunol.*, 2021, Vol. 93, no. 3, e12989. doi: 10.1111/sji.12989.
15. Mitsi E., Diniz M.O., Reiné J., Collins A.M., Robinson R.E., Hyder-Wright A., Farrar M., Liatsikos K., Hamilton J., Onyema O., Urban B.C., Solórzano C., Belij-Rammerstorfer S., Sheehan E., Lambe T., Draper S.J., Weiskopf D., Sette A., Maini M.K., Ferreira D.M. Respiratory mucosal immune memory to SARS-CoV-2 after infection and vaccination. *Nat. Commun.*, 2023, Vol. 14, no. 1, 6815. doi: 10.1038/s41467-023-42433-w.
16. Mogensen T.H. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2009, Vol. 22, no. 2, pp. 240-273.
17. Nguyen H., Gazy N., Venketaraman V. A Role of intracellular Toll-like receptors (3, 7, and 9) in response to mycobacterium tuberculosis and co-infection with HIV. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, Vol. 21, no. 17, 6148. doi: 10.3390/ijms21176148.
18. Pauwels N.S., Bracke K.R., Dupont L.L., Van Pottelberge G.R., Provoost S., Vanden Berghe T., Vandenabeele P., Lambrecht B.N., Joos G.F., Brusselle G.G. Role of IL-1 $\alpha$  and the Nlrp3/caspase-1/IL-1 $\beta$  axis in cigarette smoke-induced pulmonary inflammation and COPD. *Eur. Respir. J.*, 2011, Vol. 38, no. 5, pp. 1019-1028.
19. Puchner B., Sahanic S., Kirchmair R., Pizzini A., Sonnweber B., Wöll E., Mühlbacher A., Garimorth K., Dareb B., Ehling R., Wenter J., Schneider S., Brenneis C., Weiss G., Tancevski I., Sonnweber T., Löffler-Ragg J. Beneficial effects of multi-disciplinary rehabilitation in postacute COVID-19: an observational cohort study. *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.*, 2021, Vol. 57, no. 2, pp. 189-198.
20. Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang S., Tao Y., Xie C., Ma K., Shang K., Wang W., Tian D.S. Dysregulation of immune response in patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.*, 2020, Vol. 71, no. 15, pp. 762-768.
21. Rajagopala S.V., Strickland B.A., Pakala S.B., Kimura K.S., Shilts M.H., Rosas-Salazar C., Brown H.M., Freeman M.H., Wessinger B.C., Gupta V., Phillips E., Mallal S.A., Turner J.H., Das S.R. Mucosal Gene Expression

in Response to SARS-CoV-2 Is Associated with Viral Load. *J. Virol.*, 2023, Vol. 97, no. 2, e0147822. doi: 10.1128/jvi.01478-22.

22. Rao X., Huang X., Zhou Z., Lin X. An improvement of the  $2^{-\Delta\Delta CT}$  method for quantitative real-time polymerase chain reaction data analysis. *Biostat. Bioinforma. Biomath.*, 2013, Vol. 3, no. 3, pp. 71-85.

23. Reikine S., Nguyen J. B., Modis Y. Pattern Recognition and Signaling Mechanisms of RIG-I and MDA5. *Front. Immunol.*, 2014, Vol. 5, 342. doi: 10.3389/fimmu.2014.00342.

24. Scharf R.E., Anaya J.M. Post-COVID Syndrome in Adults-An Overview. *Viruses*, Vol. 15, no. 3, 675. doi: 10.3390/v15030675.

25. Takaoka A., Yamada T. Regulation of signaling mediated by nucleic acid sensors for innate interferon-mediated responses during viral infection. *Int. Immunol.*, 2019, Vol. 31, no. 8, pp. 477-488.

26. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 2014, Vol. 6, no. 10, a016295. doi: 10.1101/cshperspect.a016295.

27. Zhang G., Nie S., Zhang Z., Zhang Z. Longitudinal change of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 antibodies in patients with coronavirus disease 2019. *J. Infect. Dis.*, 2020, Vol. 222 no. 2, pp. 183-188.

28. Zhao Z., Xie J., Yin M., Yang Y., Ding C., Gao Y., Ma X. Interleukin-6 and severity of COVID-19 patients in Hefei, China. *Med. Mal. Infect.*, 2020, Vol. 50 no. 7, pp. 629-631.

---

#### Авторы:

**Абрамова Н.Д.** — младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

**Калужная Н.О.** — 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» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Богданова Е.А.** — к.м.н., доцент кафедры микробиологии, иммунологии и вирусологии имени академика А.А. Воробьева ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Костинов М.П.** — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»; профессор кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Свитич О.А.** — д.м.н., профессор РАН, член-корр. РАН, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»; профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии имени академика А.А. Воробьева ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

---

#### Authors:

**Abramova N.D.**, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Immunology, I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

**Kalyuzhnaya N.O.**, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Immunology, I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

**Meremianina 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 Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

**Bogdanova E.A.**, PhD (Medicine), Associate Professor, A. Vorobyov Department of Microbiology, Immunology and Virology, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Kostinov M.P.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Laboratory of Vaccine Prophylaxis and Immunotherapy, I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera; Professor, Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Svitich O.A.**, PhD, MD (Medicine), Professor of the Russian Academy of Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera; Professor, A. Vorobyov Department of Microbiology, Immunology and Virology, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

---

Поступила 22.11.2024

Отправлена на доработку 29.11.2024

Принята к печати 23.03.2025

---

Received 22.11.2024

Revision received 29.11.2024

Accepted 23.03.2025

## ОСОБЕННОСТИ РЕПОЛЯРИЗАЦИИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ РИНОСИНУСИТАМИ С КОМОРБИДНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ

Лазарева А.М., Смирнова О.В.

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

<sup>2</sup> Институт фундаментальной биологии и биотехнологии ФГАОУ ВО «Сибирский федеральный университет», г. Красноярск, Россия

**Резюме.** Одним из самых частых заболеваний в оториноларингологии является риносинусит, который проявляется заложенностью носа, головной болью, выделениями из носа и другими симптомами. Иногда риносинусит сопровождается сезонные ОРВИ, может быть проявлением сезонной и круглогодичной аллергии, развивается при дисфункциях иммунной системы. Если симптомы риносинусита длятся более 12 недель, диагностируется хронический риносинусит (ХРС). Коморбидные состояния (искривление носовой перегородки, бронхиальная астма и др.) усиливают проявления ХРС. Цель работы – изучение особенностей цитокиновой регуляции при ХРС с коморбидными заболеваниями. Обследовано 84 человека с риносинуситами и 100 здоровых человек. В исследование вошли пациенты с ХРС (n = 29), ХРС и искривлением носовой перегородки (n = 24), ХРС и бронхиальная астма (n = 31) и группа контроля (n = 100), состоящая из практически здоровых. Тип исследования – «случай – контроль» выполнено в лаборатории клинической патофизиологии НИИ МПС. Материалы для исследования – венозная кровь и назальное отделяемое. Содержание TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-2, IL-6, IL-4, IL-10 определяли методом ИФА, используя с реагенты АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Россия) и спектрофотометр Multiskan FC. Статистическая обработка проведена с помощью программы Statistica 10.0. Для описания выборок, характеризующихся распределением, отличным от нормального, использованы медиана (Me) и интерквартильный размах (IQR), определяемый как разность между 25-м (Q<sub>0,25</sub>) и 75-м (Q<sub>0,75</sub>) перцентилями. Такой подход позволяет представить центральную тенденцию и меру рассеяния данных, минимизируя влияние выбросов (Wilcox, 2012). У всех больных с ХРС и коморбидными состояниями системно и локально отмечаются однонаправленные изменения в виде увеличения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, что свидетельствует о развитии иммунных реакций по Th1/Th2-механизмам, при этом наличие коморбидных состояний (искривление носовой перегородки, бронхиальная астма) усиливают иммунные реакции. При коморбидных состояниях содержание цитокинов статистически значимо увеличено относительно не

### Адрес для переписки:

Лазарева Анна Михайловна  
Научно-исследовательский институт  
медицинских проблем Севера  
660022, Россия, г. Красноярск,  
ул. Партизана Железняка, 3г.  
Тел.: 8 (913) 030-60-98.  
E-mail: a.m.lazareva88@gmail.com

### Address for correspondence:

Anna M. Lazareva  
Research Institute of Medical Problems of the North  
3g Partizan Zheleznyak St  
Krasnoyarsk  
660022 Russian Federation  
Phone: +7 (913) 030-60-98.  
E-mail: a.m.lazareva88@gmail.com

### Образец цитирования:

А.М. Лазарева, О.В. Смирнова «Особенности реполяризации цитокинового профиля больных хроническими риносинуситами с коморбидными состояниями» // Медицинская иммунология, 2026. Т. 28, № 1. С. 65-72.  
doi: 10.15789/1563-0625-FOT-3259

© Лазарева А.М., Смирнова О.В., 2026  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### For citation:

A.M. Lazareva, O.V. Smirnova “Features of the cytokine profile repolarization in the patients with chronic rhinosinusitis and comorbid conditions”, *Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya*, 2026, Vol. 28, no. 1, pp. 65-72.  
doi: 10.15789/1563-0625-FOT-3259

© Lazareva A.M., Smirnova O.V., 2026  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-FOT-3259

только контрольной группы, но и больных с ХРС. Максимальные концентрации цитокинов обнаруживаются при сочетании ХРС с бронхиальной астмой.

*Ключевые слова:* хронический риносинусит, коморбидные заболевания, бронхиальная астма, искривление носовой перегородки, цитокины, тип иммунного ответа

## FEATURES OF THE CYTOKINE PROFILE REPOLARIZATION IN THE PATIENTS WITH CHRONIC RHINOSINUSITIS AND COMORBID CONDITIONS

Lazareva A.M., Smirnova O.V.

<sup>a</sup> *Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation*

<sup>b</sup> *Institute of Fundamental Biology and Biotechnology, Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russian Federation*

**Abstract.** Rhinosinusitis is one of the most common diseases in otolaryngology which manifests itself as nasal congestion, headache, nasal discharge and other symptoms. Sometimes rhinosinusitis accompanies seasonal acute respiratory viral infections, being a manifestation of seasonal and year-round allergies, and develops with dysfunction of the immune response. Chronic rhinosinusitis (CRS) is diagnosed if the symptoms of rhinosinusitis last for >12 weeks. Comorbid conditions (curvature of the nasal septum, bronchial asthma, etc.) increase the manifestations of CRS. The purpose of our work was to study the features of cytokine regulation in CRS with comorbid diseases. 84 persons with rhinosinusitis and 100 healthy controls were involved. The study included patients with CRS (n = 29), CRS and deviated septum (n = 24), CRS with bronchial asthma (n = 31) and a control group (n = 100) consisting of practically healthy individuals. The case–control study was performed in Laboratory of Clinical Pathophysiology at the Research Institute of the Railway Ministry. The studied materials were venous blood and nasal discharge. The content of TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-2, IL-6, IL-4, IL-10 was determined by ELISA technique using JSC "Vector-Best" reagents (Novosibirsk, Russia) and a Multiskan FC spectrophotometer. Statistical processing was performed using the Statistica 10.0 program. To describe samples with a distribution different from normal, we used the median (Me) and interquartile range (IQR), defined as the difference between the 25<sup>th</sup> (Q<sub>0.25</sub>) and 75<sup>th</sup> (Q<sub>0.75</sub>) percentiles. This approach allows us to present the central tendency and measure of data dispersion, minimizing the impact of outliers (Wilcox, 2012). All patients with CRS and comorbid conditions systemically and locally show unidirectional changes manifesting as an increase in pro- and anti-inflammatory cytokines, thus suggesting the development of immune responses by Th1/Th2 mechanisms. The presence of comorbid conditions (curvature of the nasal septum, bronchial asthma) enhances the immune response. In comorbid conditions, the content of cytokines is statistically significantly increased relative to both control group and patients with CRS. Maximum concentrations of cytokines are detected when CRS was combined with bronchial asthma.

*Keywords:* chronic rhinosinusitis, comorbid diseases, bronchial asthma, nasal septum deviation, cytokines, type of immune response

### Введение

Одним из самых частых заболеваний в оториноларингологии является риносинусит, который проявляется заложенностью носа, головной болью, выделениями из носа и другими симптомами. Иногда риносинусит сопровождается сезонные ОРВИ, может быть проявлением сезонной и круглогодичной аллергии, развивается при дисфункциях иммунной системы. Если симптомы риносинусита длятся более 12 недель, диагностируется хронический риносинусит (ХРС). Коморбидные состояния (искривление носовой пере-

городки (ИНП), бронхиальная астма (БА) и др.) усиливают проявления ХРС [2, 7].

Анатомические изменения в виде ИНП нарушают движение воздушного потока, процессы согревания и увлажнения вдыхаемого воздуха, что приводит к развитию хронического воспаления в придаточных пазухах носа.

Аллергический риносинусит и БА представляют собой ключевые клинические формы респираторной атопии. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о высокой коморбидности указанных заболеваний: распро-

страненность риносинусита среди больных БА составляет до 90% [3]. Имеются убедительные доказательства наличия четкой этиопатогенетической взаимосвязи между аллергическими воспалительными процессами слизистой оболочки носа и околоносовых пазух и хроническим бронхообструктивным синдромом, характеризующим течение БА [1, 5].

В контексте данной концепции, особое внимание уделяется патофизиологическим связям между верхними и нижними дыхательными путями. Воспалительные процессы, инициированные в слизистой оболочке носа и околоносовых пазухах при аллергическом риносинусите, могут распространяться на бронхиальное дерево, усугубляя гиперреактивность бронхов и способствуя развитию астматических симптомов. Этот «нисходящий» эффект воспаления подчеркивает важность ранней диагностики и эффективного лечения аллергического риносинусита для предотвращения развития или облегчения симптоматики течения БА.

Таким образом, коморбидные с ХРС состояния сопровождаются развитием длительного воспалительного процесса на слизистой оболочке полости носа и в носовых пазухах. В ответ на воспаление происходят иммунные реакции, специфика которых определяется спектром цитокинов, которые в тот момент синтезируются и определяют ведущий тип иммунной реакции [4, 6].

Цитокины выступают в роли ключевых медиаторов, обеспечивающих координацию межклеточных взаимодействий, иммунологических реакций, процессов пролиферации, миграции и дифференцировки клеток, осуществляя контроль функционирования иммунной системы организма. Реакция на воспалительный процесс характеризуется индуцированными изменениями активности иммунной системы, обусловленными специфическим набором продуцируемых клеточными элементами иммунной системы цитокинов. Именно качественный состав данного сигнального комплекса определяет направленность формируемого иммунного ответа, модулирует механизмы межклеточной коммуникации, регулирует динамику клеточного деления, миграционные потоки и дифференциальную специализацию клеточных популяций, интегрируя деятельность всех компонентов иммунной системы в единый функциональный ансамбль.

Многочисленные клинико-иммунологические исследования подтвердили, что системное воспаление, в основном, обусловлено дисбалансом между Th1- и Th2-лимфоцитами [2, 8, 14]. Все это определяет актуальность изучения данной темы.

**Цель исследования** – оценить концентрации провоспалительных (IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-2, IL-6) и противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10) в сыворотке крови и назальном отделяемом для выявления характерных особенностей цитокиновой регуляции при ХРС в зависимости от коморбидности.

## Материалы и методы

Обследование пациентов и сбор материалов проводились в Научно-исследовательском институте медицинских проблем Севера – обособленном подразделении ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук». Эти работы выполнялись в лаборатории клеточной патофизиологии в рамках основной научной темы: тема 001 (гос. рег. 01201351110).

Индивидуальная регистрационная карта, включающая жалобы, анамнез заболевания, данные объективного осмотра и оториноларингологического обследования, данные иммунологического исследования заполнялись индивидуально на каждого пациента. У всех пациентов получено информированное согласие, этические нормы Хельсинкской декларации 2011 г. соблюдены.

В исследование включены 216 лиц в возрасте от 18 до 56 лет, 100 из которых были здоровыми донорами. Все пациенты были в фазе обострения заболевания. Были сформированы следующие группы больных: контрольная (практически здоровые лица, 100 человек); группа больных с ХРС (29 человек); группа больных ХРС с ИНП (24 человека); группа больных ХРС с БА (31 человек). Все исследуемые группы были сопоставимы по полу и возрасту ( $p = 0,09$ ).

### Методы исследования

Материалом исследования были венозная кровь (из локтевой вены), которая забиралась у больных в вакутейнеры с гепарином, и назальное отделяемое (забиралось в пробирки) при обращении до начала проведения симптоматической и патогенетической терапии.

Процедура отбора назального материала включала интраназальное введение стерильного зонда для аспирации секрета из верхне-нижних областей средней и нижней носовых раковин. Полученный биологический образец подвергался последующему удалению посредством промывания полостей стерильным физиологическим раствором объемом 0,5 миллилитров, помещаемым в специально подготовленную пробирку. Для повышения точности диагностики применялся адаптированный протокол сбора «назофарингальных смывов», соответствующий требованиям

приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации № 117 от 21 марта 2003 года.

#### Определение концентрации цитокинов

Проведен количественный анализ содержания цитокинов –  $IFN\gamma$ ,  $TNF\alpha$ ,  $IL-2$ ,  $IL-4$ ,  $IL-6$  и  $IL-10$  – в сыворотке периферической крови и назальном секрете больных в фазу манифестации патологии посредством единичного тестирования образцов, полученных при первом визите пациента. Измерение концентрации указанных биологически активных веществ осуществлялось посредством метода твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием диагностических наборов производства компании АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Россия) на автоматизированной аналитической платформе Multiskan FC фирмы Thermo Fisher Scientific Inc. (США).

#### Статистические методы исследования

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft, Inc., 2007). Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25-го и 75-го процентилей ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ ). Нормальность распределения проверялась методом Колмагорова–Смирнова. Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна–Уитни с поправкой Бонферрони, связанных групп – Фридмана (S) и Вилкоксона (T) с поправкой Бонферрони. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

## Результаты

Иммунная система организма вырабатывает специальные молекулы – цитокины, обеспечивающие взаимодействие между клетками. Цитокины играют ключевую роль в координации иммунных реакций: от распознавания чужеродных агентов до стимуляции роста клеток-клонов и выполнения защитных функций [11, 13].

Изменение уровней различных цитокинов позволяет определить преобладающий механизм иммунного ответа. В частности, провоспалительные цитокины (например,  $IL-1$ ,  $IL-6$ ,  $IL-12$ ,  $TNF\alpha$ , интерфероны  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , хемокины типа  $IL-8$ , MCP-1, RANTES и другие), синтезируемые и действующие на иммунокомпетентные клетки, запускают воспалительные процессы. Повышение уровня этих веществ часто свидетельствует о степени выраженности заболевания. Напротив, противовоспалительные цитокины (такие как  $IL-4$ ,  $IL-10$ , TGF- $\beta$  и пр.) контролируют актив-

ность иммунитета и предотвращают чрезмерное воспаление [10, 15].

На первом этапе мы определили содержание  $TNF\alpha$ ,  $IFN\gamma$ ,  $IL-2$ ,  $IL-6$ ,  $IL-4$ ,  $IL-10$  в периферической крови при ХРС (табл. 1).

$TNF\alpha$  является представителем семейства молекул, которые выполняют значимую функцию в нормальном развитии, росте и обмене веществ клеток организма человека, одновременно выступая ключевыми участниками воспалительного процесса при разных патологиях [9]. Уровень концентрации (Me)  $TNF\alpha$  в сыворотке крови пациентов с хроническим ринитом и сопутствующей БА увеличен в 3,42 раза по сравнению с контрольной группой здоровых людей, в 3,17 раза – по отношению к группе больных хроническим ринитом без астмы и в 2,06 раза больше, чем у пациентов с хроническим ринитом и ИНП.

$IFN\gamma$ , относящийся ко второму типу интерферонов, представляет собой важный цитокин, играющий ключевую роль в иммунной защите организма от вирусов, ряда бактерий и простейших паразитов. Данный белок активно стимулирует функции макрофагов и запускает экспрессию молекул основного комплекса гистосовместимости второго класса (МНС) [13]. Медиана концентрации  $IFN\gamma$  в сыворотке крови при ХРС и БА увеличена в 210 раз относительно группы контроля, в 10,5 раза относительно группы ХРС, в 2,56 относительно группы ХРС с ИНП.

$IL-2$  является ключевым регулятором клеточно-опосредованного иммунного ответа. Его синтез осуществляется активированными CD4-положительными Т-лимфоцитами, трансформирующимися Т-клетками и В-клетками, лейкоцитами, лимфокин-активированными цитотоксическими клетками и естественными киллерами [14]. Медиана содержания  $IL-2$  в сыворотке крови при ХРС с БА выше в 16,9 раза относительно группы контроля, увеличена в 4 раза относительно группы ХРС, в 1,91 выше относительно группы ХРС с ИНП.

Интерлейкин  $IL-6$  представляет собой цитокин, способный оказывать провоспалительное действие. Его синтез происходит в активированных макрофагах и Т-клетках, стимулируя развитие иммунной реакции [2, 14]. Важность данного белка особенно проявляется при различных повреждениях организма, сопровождающихся воспалительными процессами. Медиана количества  $IL-6$  в сыворотке крови при ХРС с БА выше в 15,38 раза относительно группы контроля, в 7,73 раза относительно группы ХРС, в 2,34 относительно группы ХРС и ИНП.

$IL-4$  выполняет разнообразные биологические функции, среди которых активация деления В-лимфоцитов и Т-лимфоцитов, а также стиму-

**ТАБЛИЦА 1. КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ РИНОСИНУСИТАХ, Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ )**

TABLE 1. CONCENTRATIONS OF CYTOKINES IN BLOOD SERUM IN CHRONIC RHINOSINUSITIS, Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ )

Показатели (пг/мл) Indicators (pg/mL)	Здоровые Healthy n = 100 (1)	ХРС CRS n = 29 (2)	ХРС + ИНП CRS + deviated septum n = 24 (3)	ХРС + БА CRS + bronchial asthma n = 31 (4)
IFN $\gamma$	0,10 (0,10-0,10)	19,10 (18,40-45,60) $p_1 < 0,001$	8,20 (29,40-20,00) $p_{1,2} < 0,001$	21,00 (27,00-37,60) $p_{1,3} < 0,001$
TNF $\alpha$	7,25 (0,90-27,70)	7,80 (0,10-27,80)	12,00 (32,20-45,30) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,02$	24,80 (13,60-36,40) $p_3 = 0,03$
IL-2	1,45 (0,10-4,05)	6,00 (0,10-0,00) $p_1 = 0,04$	12,25 (6,33-15,22) $p_1 < 0,001$	24,40 (6,70-7,90) $p_1 < 0,001$
IL-6	1,30 (0,10-2,10)	2,60 (0,10-21,05) $p_1 < 0,001$	8,6 (0,10-0,10) $p_1 = 0,003$ , $p_2 < 0,001$	20,10 (0,10-2,10) $p_1 < 0,001$
IL-4	4,80 (1,70-8,50)	0,21 (0,10-7,75) $p_1 < 0,001$	6,60 (6,30-3,07) $p_{1,2} < 0,001$	17,40 (8,30-8,60) $p_1 < 0,001$
IL-10	3,50 (0,80-5,40)	9,05 (5,25-13,90) $p_1 = 0,002$	15,95 (3,50-7,40) $p_1 = 0,03$	26,95 (0,30-7,30) $p_1 < 0,001$

Примечание. Статистически достоверные различия:  $p_1$  – с группой контроля;  $p_2$  – с группой ХРС;  $p_3$  – с группой ХРС + ИНП.

Note. Statistically significant differences:  $p_1$ , with the control group;  $p_2$ , with the CRS group;  $p_3$ , with the CRS + deviated septum.

ляция превращения В-клеток в плазмциты. IL-4 выступает важным звеном регуляции гуморальной и адаптивной иммунной системы [13, 14]. Медиана концентрации IL-4 в сыворотке крови при ХРС с БА увеличена в 3,65 раза относительно группы контроля, в 82,9 раза относительно группы ХРС, в 2,63 раза относительно группы ХРС с ИНП.

IL-10 оказывает многообразное влияние на регуляцию иммунитета и воспалительные процессы. Он подавляет выработку цитокинов Т-хелперного первого типа (Th1), уменьшение экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости второго класса (МНС-II) и костимулирующих молекул на поверхности макрофагов. Одновременно IL-10 способствует выживанию В-лимфоцитов, стимулирует их деление и синтез антител [12]. Медиана содержания IL-10 в сыворотке крови при ХРС с БА увеличена в 7,7 раза относительно группы контроля, в 2,97 раза выше относительно группы ХРС, в 1,91 относительно группы ХРС с ИНП.

На втором этапе нами был изучен состав цитокинов в назальном отделяемом с коморбидными патологиями при ХРС (табл. 2).

В назальном секрете (табл. 2) медиана показателя TNF $\alpha$  в назальном отделяемом при ХРС с БА выше в 29,8 раза относительно группы контроля, в 7,98 раза относительно группы ХРС, в 3,41 относительно группы ХРС с ИНП, в 1,93 раза выше относительно группы ХРС с хроническим ринитом.

Медиана показателя IFN $\gamma$  при ХРС с БА выше в 216 раз относительно группы контроля, в 4,15 раза относительно группы ХРС, в 1,93 относительно группы ХРС с ИНП, в 0,16 раза выше относительно группы ХРС с хроническим ринитом.

Медиана содержания IL-2 при ХРС при сочетании с БА увеличивалась в 192 раз относительно группы контроля, в 5,64 раза относительно группы ХРС, в 155,2 относительно группы ХРС с ИНП.

Медиана показателя IL-6 при ХРС в сочетании с БА увеличивалась в 192 раза относительно группы контроля, в 7,27 раза относительно

**ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИТОКИНОВ В НАЗАЛЬНЫХ СМЫВАХ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ РИНОСИНУСИТАХ, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)**

TABLE 2. CYTOKINE CONCENTRATIONS IN NASAL WASHES IN CHRONIC RHINOSINUSITIS, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)

Показатели (пг/мл) Indicators (pg/mL)	Здоровые Healthy n = 100 (1)	ХРС CRS n = 29 (2)	ХРС + ИНП CRS + deviated septum n = 24 (3)	ХРС + БА CRS + bronchial asthma n = 31 (4)
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	1,50 (0,80-5,40)	5,60 (0,10-21,05) p <sub>1</sub> < 0,001	13,10 (8,50-12,50) p <sub>1,2</sub> < 0,001	44,70 (16,90-22,70) p <sub>1,2,3</sub> < 0,001
<b>IFN<math>\gamma</math></b>	0,10 (0,10-0,10)	5,20 (0,10-11,00) p <sub>1</sub> = 0,006	11,20 (20,80-23,50) p <sub>1</sub> < 0,001	21,60 (28,00-32,20) p <sub>1</sub> < 0,001
<b>IL-2</b>	0,10 (0,10-0,10)	3,40 (0,10-0,75) p <sub>1</sub> < 0,001	8,10 (7,80-8,80) p <sub>1</sub> < 0,001	19,20 (7,80-18,60) p <sub>1</sub> < 0,001
<b>IL-6</b>	0,10 (0,10-3,50)	4,00 (0,10-10,00)	9,4 (10,10-25,60)	29,10 (0,10-3,25) p <sub>1</sub> < 0,001
<b>IL-4</b>	2,00 (0,10-8,00)	5,10 (0,10-9,75) p <sub>1</sub> < 0,001	9,50 (0,55-17,00) p <sub>1</sub> < 0,001	21,20 (10,80-11,50) p <sub>1</sub> < 0,001, p <sub>3</sub> = 0,04
<b>IL-10</b>	0,121 (0,10-0,20)	4,80 (1,15-11,60) p <sub>1</sub> < 0,001	10,55 (10,70-17,00) p <sub>1</sub> < 0,001	20,70 (13,70-23,00) p <sub>1</sub> < 0,001

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

группы ХРС, в 3,095 относительно группы ХРС с ИНП, в 1,84 раза выше относительно группы ХРС с хроническим ринитом.

Медиана концентрации IL-4 в назальном отделяемом при ХРС с БА выше в 10,6 раза относительно группы контроля, увеличена в 4,15 раза относительно группы ХРС, в 2,23 относительно группы ХРС с ИНП, в 1,43 раза выше относительно группы ХРС с хроническим ринитом.

Медиана содержания IL-10 в назальном отделяемом при ХРС с БА выше в 170 раз относительно группы контроля, в 4,31 раза относительно группы ХРС, в 1,97 относительно группы ХРС с ИНП, в 1,38 раза выше относительно группы ХРС с хроническим ринитом.

## Обсуждение

Локально при ХРС мы наблюдаем также односторонние изменения в виде увеличения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, преобладающие иммунные реакции по Th1/Th2-механизмам. При коморбидных состояниях содержание цитокинов статистически значимо увеличено относительно не только кон-

трольной группы, но и больных с ХРС без коморбидной патологии. Максимальны концентрации исследуемых цитокинов обнаруживаются при сочетании ХРС с БА.

## Выводы

Таким образом, у всех больных с ХРС в крови и назальном отделяемом отмечается односторонние изменения в виде увеличения содержания провоспалительных (IL-2, IL-6, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ ) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов. Это свидетельствует о развитии иммунных реакций по Th1/Th2-механизмам, при этом наличие коморбидных состояний (ИНП и БА) усиливает иммунные реакции с максимальным содержанием всех исследуемых цитокинов при БА.

При коморбидных состояниях содержание цитокинов статистически значимо увеличено относительно не только контрольной группы, но и больных с ХРС без коморбидной патологии. Максимальные концентрации цитокинов обнаруживаются при сочетании ХРС с БА.

## Список литературы / References

1. Астафьева Н.Г. Риниты: иммунные и неиммунные основы гетерогенного синдрома // Вестник терапевта, 2019. № 2. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://journaltherapy.ru/statyi/rinity-immunnye-i-neimmunnye-osnovy-geterogenno-go-sindroma/> (дата обращения: 24.01.2025). [Astafyeva N.G. Rhinitis: immune and non-immune bases of a heterogeneous syndrome. *Vestnik terapevta = Therapist's Bulletin*, 2019, no. 2. [Electronic resource]. Available at: <https://journal.therapy.school/statyi/rinity-immunnye-i-neimmunnye-osnovy-geterogenno-go-sindroma/> (date of access: January 24, 2025) (In Russ.)]
2. Исаев П.Ю., Климов В.В., Романова М.И., Свиридова В.С., Найдина О.А., Пронина Н.А. Цитокины «кожного окна» при бронхиальной астме в сочетании с пищевой аллергией // Российский иммунологический журнал, 2018. Т. 12, № 3. С. 317-320. [Isaev P.Yu., Климов V.V., Romanova M.I., Sviridova V.S., Naidina O.A., Pronina N.A. "Skin window" cytokines in bronchial asthma associated with food allergy. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2018, Vol. 12, no. 3, pp. 317-320. (In Russ.)] doi: 10.31857/S102872210002402-7.
3. Трушина Е.Ю., Костина Е.М., Баранова Н.И., Типикин В.А. Роль цитокинов как молекулярных маркеров воспаления при неаллергической бронхиальной астме // Современные проблемы науки и образования, 2018. № 4. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27799> (дата обращения: 28.01.2025). [Trushina E.Y., Kostina E.M., Baranova N.I., Tipikin V.A. The cytokines role as inflammation molecular markers in non-allergic bronchial asthma. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*, 2018, no. 4. [Electronic resource]. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27799> (date of access: January 28, 2025) (In Russ.)]
4. Boita M., Bucca C., Riva, G., Heffler E. Release of Type 2 Cytokines by Epithelial Cells of Nasal Polyps. *J. Immunol. Res.*, 2016, Vol. 2016, 2643297. doi: 10.1155/2016/2643297.
5. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S., Toppila-Salmi S., Bernal-Sprekelsen M., Mullol J., Alobid I., Anselmo-Lima W.T., Bachert C., Baroody F., von Buchwald C., Cervin A., Cohen N., Constantinidis J., De Gaboro L., Desrosiers M., Diamant Z., Douglas R.G., Gevaert P.H., Hafner A., Harvey R.J., Joos G.F., Kalogjera L., Knill A., Kocks J.H., Landis B.N., Limpens J., Lebeer S., Lourenco O., Meco C., Matricardi P.M., O'Mahony L., Philpott C.M., Ryan D., Schlosser R., Senior B., Smith T.L., Teeling T., Tomazic P.V., Wang D.Y., Wang D., Zhang L., Agius A.M., Ahlstrom-Emanuelsson C., Alabri R., Albu S., Alhabash S., Aleksic A., Aloulah M., Al-Qudah M., Alsaleh S., Baban M.A., Baudoin T., Balvers T., Battaglia P., Bedoya J.D., Beule A., Bofares K.M., Braverman I., Brozek-Madry E., Richard B., Callejas C., Carrie S., Caulley L., Chussi D., de Corso E., Coste A., El Hadi U., Elfarouk A., Eloy P.H., Farrokhi S., Felisati G., Ferrari M.D., Fishchuk R., Grayson W., Goncalves P.M., Grdnic B., Grgic V., Hamizan A.W., Heinichen J.V., Husain S., Ping T.I., Ivaska J., Jakimovska F., Jovancevic L., Kakande E., Kamel R., Karpischenko S., Kariyawasam H.H., Kawauchi H., Kjeldsen A., Klimek L., Krzeski A., Kopacheva Barsova G., Kim S.W., Lal D., Letort J.J., Lopatin A., Mahdjoubi A., Mesbahi A., Netkovski J., Nyenbue Tshipukane D., Obando-Valverde A., Okano M., Onerci M., Ong Y.K., Orlandi R., Otori N., Ouennoughy K., Ozkan M., Peric A., Plzak J., Prokopakis E., Prepageran N., Psaltis A., Pugin B., Raftopoulos M., Rombaux P., Riechelmann H., Sahtout S., Sarafoleanu C.-C., Searyoh K., Rhee C.-S., Shi J., Shkoukani M., Shukuryan A.K., Sicak M., Smyth D., Sindvongs K., Soklic Kosak T., Stjarne P., Sutikno B., Steinsvag S., Tantilipikorn P., Thanaviratananich S., Tran T., Urbancic J., Valiulus A., de Aparicio C.V., Vicheva D., Virkkula P.M., Vicente G., Voegels R., Wagenmann M.M., Wardani R.S., Welge-Lussen A., Witterick I., Wright E., Zabolotniy D., Zsolt B., Zwetsloot C.P. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*, 2020, Vol. 58, Suppl. S29, pp. 1-464.
6. Jiao J., Duan S., Meng N., Li Y., Fan E. Role of IFN- $\gamma$ , IL-13, and IL-17 on mucociliary differentiation of nasal epithelial cells in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Clin. Exp. Allergy*, 2016, Vol. 46, no. 3, pp. 449-460.
7. Klingler A.I., Stevens W.W., Tan B.K., Peters A.T., Poposki J.A., Grammer L.C., Welch K.C., Smith S.S., Conley D.B., Kern R.C., Schleimer R.P., Kato A. Mechanisms and biomarkers of inflammatory endotypes in chronic rhinosinusitis without nasal polyps. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2021, Vol. 147, no. 4, pp. 1306-1317.
8. Meng J., Zhou P., Liu Y., Liu F., Yi X., Liu S., Holtappels G., Bachert C., Zhang N. The development of nasal polyp disease involves early nasal mucosal inflammation and remodelling. *PLoS ONE*, 2013, Vol. 8, no. 12, e82373. doi: 10.1371/journal.pone.0082373.
9. Mueller S.K., Wendler O., Nocera A., Grundtner P., Schlegel P., Agaimy A., Iro H., Bleier B.S. Escalation in mucus cystatin 2, pappalysin-A, and periostin levels over time predict need for recurrent surgery in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int. Forum Allergy Rhinol.*, 2019, Vol. 9, no. 10, pp. 1212-1219.

10. Nagarkar D.R., Puposki J.A., Tan B.K., Comeau M.R., Peters A.T., Hulse K.E., Suh L.A., Norton J., Harris K.E., Grammer L.C., Chandra R.K., Conley D.B., Kern R.C., Schleimer R.P., Kato A. Thymic stromal lymphopoietin activity is increased in nasal polyps of patients with chronic rhinosinusitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2013, Vol. 132, no. 3, pp. 593-600.
11. Park S.K., Jin Y.D., Park Y.K., Yeon S.H., Xu J., Han R.N., Rha K.S., Kim Y.M. IL-25-induced activation of nasal fibroblast and its association with the remodeling of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *PLoS ONE*, 2017, Vol. 12, no. 8, e0181806. doi: 10.1371/journal.pone.0181806.
12. Soler Z.M., Yoo F., Schlosser R.J., Mulligan J., Ramakrishnan V.R., Beswick D.M., Alt J.A., Mattos J.L., Payne S.C., Storck K.A., Smith T.L. Correlation of mucus inflammatory proteins and olfaction in chronic rhinosinusitis. *Int. Forum Allergy Rhinol.*, 2020, Vol. 10, no. 3, pp. 343-355.
13. Soyka M.B., Wawrzyniak P., Eiwegger T., Holzmann D., Treis A., Wanke K., Kast J.I., Akdis C.A. Effective epithelial barrier in chronic rhinosinusitis: The regulation of tight junctions by IFN-gamma and IL-4. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2012, Vol. 130, no. 5, pp. 1087-1096.e10.
14. Wise S.K., Laury A.M., Katz E.H., Den Beste K.A., Parkos C.A., Nusrat A. Interleukin-4 and interleukin-13 compromise the sinonasal epithelial barrier and perturb intercellular junction protein expression. *Int. Forum Allergy Rhinol.*, 2014, Vol. 4, no. 5, pp. 361-370.
15. Yan B., Lou H., Wang Y., Li Y., Meng Y., Qi S., Wang M., Xiao L., Wang C., Zhang L. Epithelium-derived cystatin SN enhances eosinophil activation and infiltration through IL-5 in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2019, Vol. 144, no. 2, pp. 455-469.

---

**Авторы:**

**Лазарева А.М.** — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера — обособленного подразделения ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»»; доцент кафедры медицинской биологии Института фундаментальной биологии и биотехнологии ФГАОУ ВО «Сибирский федеральный университет», г. Красноярск, Россия

**Смирнова О.В.** — д.м.н., профессор, заведующая лабораторией клинической патофизиологии Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера — обособленного подразделения ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»»; заведующая кафедрой медицинской биологии Института фундаментальной биологии и биотехнологии ФГАОУ ВО «Сибирский федеральный университет», г. Красноярск, Россия

**Authors:**

**Lazareva A.M.**, 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; Associate Professor, Department of Medical Biology, Institute of Fundamental Biology and Biotechnology, Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russian Federation

**Smirnova O.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Laboratory of Clinical Pathophysiology, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences; Head, Department of Medical Biology, Institute of Fundamental Biology and Biotechnology, Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russian Federation

---

Поступила 01.07.2025

Отправлена на доработку 06.07.2025

Принята к печати 08.07.2025

---

Received 01.07.2025

Revision received 06.07.2025

Accepted 08.07.2025

## **КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ YKL-40 И NGAL У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ**

**Кузнецов В.Д., Козлова Я.И., Соболев А.В., Фролова Е.В.,  
Учеваткина А.Е., Секретарева О.В., Васильева Н.В.**

*ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»,  
Санкт-Петербург, Россия*

**Резюме.** Хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) относят к числу наиболее распространенных заболеваний бронхолегочной системы. Одним из важных патогенетических механизмов ХОБЛ признано хроническое воспаление, приводящее к необратимому и прогрессирующему ограничению воздушного потока. Определение новых маркеров воспаления для ранней диагностики, оптимизации и мониторинга терапии является перспективным направлением современных исследований. Цель — оценить уровни YKL-40 и NGAL в сыворотке крови и индуцированной мокроте и определить их значимость в качестве маркеров воспаления у пациентов с ХОБЛ. В исследование включили 50 больных ХОБЛ, группу сравнения составили 60 больных БА. Контрольную группу составили 30 добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу, без аллергических и бронхообструктивных заболеваний в анамнезе. Оценивали клинико-anamnesticheskie данные, показатели функции внешнего дыхания. Проводили забор индуцированной мокроты с последующей оценкой клеточного состава. Выполнили иммунофенотипирование лимфоцитов методом проточной цитометрии. Определение концентрации YKL-40 и NGAL в сыворотке крови осуществляли с помощью иммуноферментной тест-системы (R&D Systems). Полученные данные обрабатывали с помощью программных систем STATISTICA 13 и SPSS Statistics 27. Установлено значимое увеличение абсолютного количества Т-лимфоцитов у пациентов исследуемых групп по сравнению с группой контроля. В группе ХОБЛ зарегистрировано наибольшее количество Т-цитотоксических лимфоцитов и НК-клеток. Анализ клеточного состава индуцированной мокроты у пациентов с ХОБЛ выявил преобладание нейтрофильного паттерна воспаления. Максимальный показатель концентрации YKL-40 в сыворотке крови зарегистрирован у пациентов с ХОБЛ, который значимо превышал показатель в группе больных БА ( $p = 0,001$ ) и группе контроля ( $p < 0,001$ ). Уровень NGAL в сыворотке крови пациентов с ХОБЛ значимо не отличался от показателя группы БА ( $p = 0,83$ ) и значимо превышал показатель контрольной

### **Адрес для переписки:**

*Кузнецов Валерий Дмитриевич  
ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный  
медицинский университет имени И.И. Мечникова»  
195067, Россия, Санкт-Петербург,  
Пискаревский пр., 47.  
Тел.: 8 (812) 303-50-00.  
E-mail: valeriy\_smith@inbox.ru*

### **Address for correspondence:**

*Valerii D. Kuznetsov  
North-Western I. Mechnikov State Medical University  
47 Piskarevsky Ave  
St. Petersburg  
195067 Russian Federation  
Phone: +7 (812) 303-50-00.  
E-mail: valeriy\_smith@inbox.ru*

### **Образец цитирования:**

*В.Д. Кузнецов, Я.И. Козлова, А.В. Соболев,  
Е.В. Фролова, А.Е. Учеваткина, О.В. Секретарева,  
Н.В. Васильева «Клинико-диагностическое  
значение YKL-40 и NGAL у пациентов с хронической  
обструктивной болезнью легких» // Медицинская  
иммунология, 2026. Т. 28, № 1. С. 73–86.  
doi: 10.15789/1563-0625-CAD-3174*

*© Кузнецов В.Д. и соавт., 2026  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0*

### **For citation:**

*V.D. Kuznetsov, Ya.I. Kozlova, A.V. Sobolev, E.V. Frolova,  
A.E. Uchevatkina, O.V. Sekretareva, N.V. Vasilieva “Clinical  
and diagnostic value of YKL-40 and NGAL in patients with  
chronic obstructive pulmonary disease”, Medical Immunology  
(Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2026, Vol. 28, no. 1,  
pp. 73–86.  
doi: 10.15789/1563-0625-CAD-3174*

*© Kuznetsov V.D. et al., 2026  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License  
DOI: 10.15789/1563-0625-CAD-3174*

группы ( $p = 0,022$ ). Уровень NGAL в индуцированной мокроте был значимо выше в группе ХОБЛ по сравнению с группой БА ( $p < 0,001$ ). Корреляционный анализ подтвердил взаимосвязь уровней YKL-40 и NGAL в сыворотке крови с показателями нейтрофильного воспаления, индексом курящего человека, числом госпитализаций в связи с обострением ХОБЛ в течение календарного года. Установлено, что у пациентов с частыми обострениями ХОБЛ по сравнению с группой с редкими обострениями уровни YKL-40 и NGAL были значимо повышены. YKL-40 и NGAL – перспективные маркеры нейтрофильного воспаления дыхательных путей у пациентов с ХОБЛ. Полученные данные позволяют рассматривать YKL-40 и NGAL в качестве маркеров не-T2-эндотипа ХОБЛ с нейтрофильным паттерном воспаления и высоким риском обострений.

*Ключевые слова:* бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, маркеры воспаления дыхательных путей, хитиназоподобный белок, нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин, нейтрофилы

## CLINICAL AND DIAGNOSTIC VALUE OF YKL-40 AND NGAL IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

**Kuznetsov V.D., Kozlova Ya.I., Sobolev A.V., Frolova E.V., Uchevatkina A.E., Sekretareva O.V., Vasilieva N.V.**

*North-Western I. Mechnikov State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation*

**Abstract.** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the most common diseases of the bronchopulmonary system. A search of novel inflammatory markers for early diagnosis, optimization and monitoring of therapy is a promising direction of modern studies. Our objective was to evaluate the levels of YKL-40 and NGAL in serum and induced sputum and to determine their significance as inflammation markers in patients with COPD. The study included 50 patients with COPD, 60 patients with asthma. The control group consisted of 30 age- and sex-matched volunteers without allergic and broncho-obstructive diseases. Clinical and anamnestic data, indices of external respiratory function were evaluated. Induced sputum was collected with subsequent assessment of cellular composition. Immunophenotyping of lymphocytes by flow cytometry was performed. The concentration of YKL-40 and NGAL in serum was determined using an enzyme immunoassay test system (R&D Systems). The obtained data were processed using STATISTICA and SPSS Statistics software systems. A significant increase in the absolute number of T lymphocytes in patients of the studied groups compared to the control group was found. The highest number of T cytotoxic lymphocytes and NK-cells was registered in the COPD group. Cell population analysis in the induced sputum from COPD patients revealed the predominance of neutrophilic inflammation pattern. The maximum YKL-40 concentration in blood serum was registered in COPD patients. The levels of NGAL in serum of COPD patients were not significantly different from those in asthma group. NGAL level in induced sputum was significantly higher in COPD group. Correlation analysis confirmed a correlation between YKL-40 and NGAL levels in serum and neutrophilic inflammation indices, smoking index, number of hospitalizations due to COPD exacerbation during a calendar year. YKL-40 and NGAL levels were found to be significantly increased in patients with common COPD exacerbations compared to the group with infrequent exacerbations. YKL-40 and NGAL are promising markers of neutrophilic airway inflammation in COPD patients. The obtained data allow us to consider YKL-40 and NGAL as markers of non-T2-endotype COPD with neutrophilic inflammation pattern and high risk of exacerbations.

*Keywords:* asthma, chronic obstructive pulmonary disease, markers of airway inflammation, chitinase-like protein, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, neutrophils

## Введение

Хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) относят к одному из наиболее распространенных заболеваний бронхолегочной системы. В мире от ХОБЛ и ее осложнений умирают до 3 млн больных ежегодно, а к 2030 г. число летальных случаев может достигнуть 4,5 млн человек [5, 11, 16, 24]. В настоящее время общепризнано, что одним из важных патогенетических механизмов ХОБЛ является хроническое воспаление, которое нарастает в период обострения заболевания [1, 2]. Несмотря на значимые достижения в области лечения бронхообструктивных заболеваний, смертность от ХОБЛ продолжает оставаться на высоком уровне, что представляет важную медико-социальную проблему. Перспективным направлением является поиск новых биомаркеров, и возможности их использования в качестве прогностических факторов, а также индикаторов скрининга и потенциальных терапевтических целей для ХОБЛ.

В числе возможных биомаркеров рассматривают С-реактивный белок, витамин D и нейтрофилы мокроты [20]. В последние годы исследователи большое внимание уделяют определению хитиназоподобного белка (YKL-40) и нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина (NGAL).

YKL-40 является членом семейства хитиназоподобных белков млекопитающих, а его кодирующий ген расположен на хромосоме 1q32.1.7. YKL-40 вырабатывается различными типами клеток, включая макрофаги, нейтрофилы, моноциты, эпителий дыхательных путей, клетки гладких мышц сосудов, синовиальные клетки, хондроциты и клетки молочной железы [19]. Как воспалительный гликопротеин, он участвует во многих патофизиологических процессах, включая рост клеток, миграцию, хемотаксис, реорганизацию и ремоделирование тканей [18]. Ряд авторов продемонстрировал, что повышение уровня YKL-40 в сыворотке крови возможно при различных заболеваниях, которые характеризуются воспалением, аномальным ростом клеток и ремоделированием тканей, таких как сердечно-сосудистые заболевания, диабет, рак и идиопатический легочный фиброз [7, 9, 26]. Кроме того, результаты современных исследований показали, что YKL-40 может играть важную патогенную роль в возникновении бронхиального воспаления и ремоделирования у пациентов с ХОБЛ [14].

NGAL представляет собой 25-кДа белок суперсемейства липокалинов. Он является основным компонентом вторичных гранул нейтрофилов и секретируется активированными нейтрофила-

ми [25]. Как хорошо известная воспалительная молекула, полученная из нейтрофилов, NGAL ассоциирован с воспалением и эмфиземой при заболеваниях, связанных с курением и хронической инфекцией. Кроме того, NGAL участвует в процессах ремоделирования дыхательных путей, а также в пролиферации и миграции клеток гладкой мускулатуры бронхов [23]. Опубликованы данные исследований, согласно которым уровни NGAL у пациентов с ХОБЛ превышали показатели группы сочетания ХОБЛ и бронхиальной астмы (БА) и могут быть использованы для дифференциальной диагностики [22].

Однако исследования маркеров нейтрофильного воспаления немногочисленны, их результаты противоречивы, роль YKL-40 и NGAL в патофизиологии бронхообструктивных заболеваний требует дальнейшего изучения.

**Цель исследования** — оценить уровень YKL-40 и NGAL и определить их значимость в качестве маркеров нейтрофильного воспаления у пациентов с ХОБЛ.

## Материалы и методы

В поперечное, открытое, обсервационное, неинтервенционное исследование включили 50 пациентов с ХОБЛ в возрасте от 44 до 85 лет (Ме возраста — 65 лет; мужчин — 54%, женщин — 46%), 60 пациентов с БА в возрасте от 18 до 81 года (Ме возраста — 56 лет; мужчин 35%, женщин — 65%).

Критерии включения для пациентов с ХОБЛ: возраст 18 лет и старше, верифицированный диагноз ХОБЛ, отсутствие острых респираторных заболеваний в течение предшествующих 4 недель, наличие письменного информированного согласия.

Критерии невключения для пациентов с ХОБЛ: возраст моложе 18 лет, наличие в анамнезе онкологического заболевания, туберкулеза легких, декомпенсированные соматические заболевания, гельминтная инвазия за последние 12 месяцев, беременность и лактация на момент обследования, отказ пациента от участия в исследовании.

Критерии включения для пациентов с БА: возраст 18 лет и старше, верифицированный диагноз БА, отсутствие острых респираторных заболеваний в течение предшествующих 4 недель, наличие письменного информированного согласия.

Критерии невключения для пациентов с БА: возраст моложе 18 лет, наличие в анамнезе онкологического заболевания, туберкулеза легких, декомпенсированные соматические заболевания, гельминтная инвазия за последние 12 месяцев,

беременность и лактация на момент обследования, отказ пациента от участия в исследовании.

Контрольную группу составили 30 здоровых добровольцев без наличия в анамнезе хронических инфекционных и неинфекционных заболеваний, с отсутствием декомпенсированных соматических заболеваний, отрицательным аллергологическим анамнезом, неотягощенной наследственностью по атопии и отсутствием острых респираторных заболеваний в течение предшествующих 4 недель. Медиана возраста составила 45 (35-55) лет, женщин – 70%.

Всем пациентам проводили комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование. С целью оценки иммунного статуса выполнили иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови методом 6-цветного цитофлуориметрического анализа с применением проточного цитометра Navios™ (Beckman Coulter, США). Оценивали абсолютное значение нейтрофилов, лейкоцитов, лимфоцитов периферической крови, а также субпопуляционный состав лимфоцитов, включая Т-лимфоциты, В-лимфоциты, NK-клетки, NKT-клетки, Т-регуляторные (Treg) и активированные Т-хелперы (Tact).

Определение концентрации YKL-40 и NGAL (R&D Systems, США) в сыворотке крови осуществляли с помощью иммуноферментной тест-системы в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя. Концентрации аналитов были рассчитаны по стандартным кривым и выражены в нг/мл.

Для изучения функции внешнего дыхания использовали спирометрию методом выполнения петли «объем – поток» с компьютерной обработкой результатов исследования. Учитывали следующие показатели: объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ) и ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ.

Для получения индуцированной мокроты применяли ультразвуковой небулайзер Omron (Япония), с помощью которого проводили ингаляции гипертонического раствора NaCl в различных концентрациях, начиная с 3% с последующим увеличением до 4% и 5%. После завершения каждого сеанса получали образец мокроты, объем которой составлял не менее 2 мл. Для гомогенизации полученного материала использовали дитиотреитол. В исследуемом образце индуцированной мокроты, окрашенном по Романовскому–Гимзе, под микроскопом «вручную» осуществляли дифференцированный подсчет клеток. Образцы индуцированной мокроты до исследования хранили в холодильной камере при температуре -70 °С.

Для оценки влияния ХОБЛ на качество жизни пациенты заполняли опросник COPD Assessment Test (CAT). Для оценки выраженности одышки пациенты заполняли опросник Modified Medical Research Council (mMRC).

Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, протокол от 24.10.2019.

Статистическую обработку исходных данных выполняли в программной среде пакета StatSoft STATISTICA версии 13 и SPSS Statistics версии 27. Ввиду наличия статистически значимых отклонений в распределениях изучаемых показателей от нормального закона данные представлены в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>). Нормальность распределения данных оценивали по критериям Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Проведение анализа осуществляли непараметрическими методами. Взаимосвязи показателей оценивали коэффициентом корреляции Спирмена. В ходе углубленного этапа статистического исследования для оценки диагностической информативности маркеров воспаления и определения их пороговых значений проводился ROC-анализ. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Обследовано 50 пациентов с ХОБЛ в возрасте от 44 до 85 лет. Группу сравнения составили 60 пациентов с БА, медиана возраста 56 (46-66) лет. Характеристики пациентов представлены в таблице 1.

В ходе оценки клинико-anamnestических характеристик пациентов с ХОБЛ установлено преобладание пациентов мужского пола (54%). Медиана возраста пациентов – 65 (61-71) лет, индекс массы тела (ИМТ) составил 24,5 (20,6-28,0) кг/м<sup>2</sup>, средний индекс курения – 45 (37-50) пачка/лет, продолжительность заболевания – 6 (3-11) лет. У 5 (10%) пациентов отмечалась атопия в анамнезе. Число обострений ХОБЛ в течение календарного года – 3 (1-4) случая, число госпитализаций в связи с обострением ХОБЛ в течение календарного года – 1 (0-2) случая.

Пациенты с БА по сравнению с пациентами с ХОБЛ были моложе, имели больший ИМТ и меньший показатель среднего индекса курения ( $p < 0,001$ ). Кроме того, в группе БА доля пациентов с атопией в анамнезе составила 57% и была значимо больше, чем в группе ХОБЛ.

Анализ результатов спирометрии выявил значимо более высокие показатели ФЖЕЛ%, ОФВ<sub>1</sub>% и индекса ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ% в группе БА

ТАБЛИЦА 1. СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С БА И ХОБЛ, n = 110

TABLE 1. COMPARATIVE CLINICAL AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH ASTHMA AND COPD, n = 110

Показатель Index	Группа Group		p
	БА Asthma (n = 60)	ХОБЛ COPD (n = 50)	
	Me (Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub> )		
Мужчины, n (%) Men, n (%)	21 (35)	27 (54)	0,045
Женщины, n (%) Women, n (%)	39 (65)	23 (46)	
Возраст, годы Age, years	56 (46-66)	65 (61-71)	< 0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> BMI, kg/m <sup>2</sup>	29,0 (24,5-33,1)	24,5 (20,6-28,0)	< 0,001
Средний индекс курения, пачка/лет Average smoking index, pack/year	0 (0-6)	45 (37-50)	< 0,001
Продолжительность заболевания, лет Duration of the disease, years	7 (2-19)	6 (3-11)	0,63
Атопия в анамнезе, n (%) Atopy history, n (%)	34 (57)	5 (10)	< 0,001
Число обострений в год, случай Number of exacerbations per year, case	2 (1-4)	3 (1-4)	0,37
Число госпитализаций в год, случай Number of hospitalizations per year, case	1 (1-2)	1 (0-2)	0,16
ОФВ <sub>1</sub> , % FEV <sub>1</sub> , %	87,5 (62,0-103,5)	65,0 (41,0-76,0)	< 0,001
ФЖЕЛ, % FVC, %	105,0 (86,5-119,0)	77,2 (68,0-93,0)	< 0,001
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, % FEV <sub>1</sub> /FVC, %	69,2 (60,3-78,7)	49,0 (44,0-57,8)	< 0,001
Положительная бронхолитическая проба, n (%) Positive bronchodilator test, n (%)	35 (58)	14 (28)	0,001

по сравнению с группой ХОБЛ (p < 0,001). Доля пациентов, у которых была зарегистрирована положительная бронхолитическая проба была значительно больше в группе БА (p < 0,001).

Для характеристики пациентов использовали оценочный тест САТ, средний балл составил 20 (14-28) баллов (умеренное влияние ХОБЛ на жизнь пациентов), и оценку одышки по шкале mMRC, средний балл согласно которой составил 3 (2-4) балла (тяжелая степень одышки).

В качестве базисной терапии большая часть пациентов с БА (75%) получала фиксированную комбинацию ингаляционного глюкокортикостероида и длительно действующего b2-агониста (иГКС/ДДБА). Монотерапию ингаляционным

глюкокортикостероидом (иГКС) использовали 14 (23%) пациентов, фиксированную тройную комбинацию ингаляционного глюкокортикостероида, длительно действующего b2-агониста и длительно действующего антихолинергического препарата (иГКС/ДДБА/ДДАХП) – 1 (2%) пациент. Кроме того, длительно действующий антихолинергический препарат (ДДАХП) получали 16 (27%), антилейкотриеновый препарат (АЛТП) – 11 (18%), системный глюкокортикостероид (СГКС) – 1 (2%) пациентов с БА.

Среди пациентов с ХОБЛ терапию в виде фиксированной комбинации иГКС/ДДБА принимали 16 (32%) пациентов, ДДАХП принимали 13 (26%) пациентов, фиксированную комбинацию

**ТАБЛИЦА 2. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА ЛИМФОЦИТОВ БОЛЬНЫХ БА, ХОБЛ, ГРУППЫ КОНТРОЛЯ, n = 88**

TABLE 2. COMPARATIVE CHARACTERIZATION OF LYMPHOCYTE SUBPOPULATION COMPOSITION OF PATIENTS WITH ASTHMA, COPD, CONTROL GROUP, n = 88

Показатель Index		Группа 1 (БА) Group 1 (asthma) (n = 30)	Группа 2 (ХОБЛ) Group 2 (COPD) (n = 28)	Группа 3 (контрольная) Group 3 (control) (n = 30)	p
		Me (Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub> )			
Лейкоциты Leukocytes	× 10 <sup>9</sup> /л × 10 <sup>9</sup> /L	6,8 (5,8-7,9)	7,0 (6,6-8,8)	5,6 (5,2-6,3)	p < 0,001 p <sub>1-2</sub> = 0,29 p <sub>1-3</sub> = 0,002 p <sub>2-3</sub> < 0,001
Лимфоциты Lymphocytes	× 10 <sup>9</sup> /л × 10 <sup>9</sup> /L	2,5 (2,1-2,8)	2,9 (2,0-3,5)	1,9 (1,8-2,2)	p < 0,001 p <sub>1-2</sub> = 0,22 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> = 0,002
Нейтрофилы Neutrophils	× 10 <sup>9</sup> /л × 10 <sup>9</sup> /L	3,5 (2,5-4,7)	3,7 (2,9-4,6)	3,0 (2,6-3,7)	p = 0,30
Т-лимфоциты T lymphocytes (CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>-</sup> )	× 10 <sup>9</sup> /л × 10 <sup>9</sup> /L	1,78 (1,58-2,00)	2,14 (1,46-2,53)	1,47 (1,30-1,65)	p < 0,001 p <sub>1-2</sub> = 0,13 p <sub>1-3</sub> = 0,007 p <sub>2-3</sub> = 0,002
Т-хелперы T helpers (CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> )	× 10 <sup>9</sup> /л × 10 <sup>9</sup> /L	1,06 (0,93-1,30)	1,20 (0,68-1,46)	0,86 (0,81-1,00)	p = 0,021 p <sub>1-2</sub> = 0,73 p <sub>1-3</sub> = 0,018 p <sub>2-3</sub> = 0,12
Т-цитотоксические T cytotoxic (CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> )	× 10 <sup>9</sup> /л × 10 <sup>9</sup> /L	0,59 (0,43-0,84)	0,88 (0,66-1,12)	0,53 (0,45-0,63)	p < 0,001 p <sub>1-2</sub> = 0,009 p <sub>1-3</sub> = 0,12 p <sub>2-3</sub> < 0,001
В-лимфоциты B lymphocytes (CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup> )	× 10 <sup>9</sup> /л × 10 <sup>9</sup> /L	0,23 (0,19-0,36)	0,24 (0,16-0,36)	0,22 (0,19-0,27)	p = 0,20
NKT-клетки NKT cells (CD3 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> )	%	3,4 (2,0-4,4)	5,2 (2,6-7,1)	2,3 (1,3-3,0)	p = 0,007 p <sub>1-2</sub> = 0,013 p <sub>1-3</sub> = 0,036 p <sub>2-3</sub> < 0,001
	× 10 <sup>9</sup> /л × 10 <sup>9</sup> /L	0,08 (0,05-0,10)	0,11 (0,07-0,22)	0,04 (0,03-0,06)	p < 0,001 p <sub>1-2</sub> = 0,040 p <sub>1-3</sub> = 0,001 p <sub>2-3</sub> < 0,001
NK-клетки NK cells (CD3 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> )	%	10,0 (9,0-12,0)	14,5 (9,6-17,0)	12,0 (10,0-14,0)	p = 0,011 p <sub>1-2</sub> = 0,005 p <sub>1-3</sub> = 0,011 p <sub>2-3</sub> = 0,20
	× 10 <sup>9</sup> /л × 10 <sup>9</sup> /L	0,25 (0,19-0,30)	0,32 (0,21-0,53)	0,24 (0,19-0,28)	p = 0,028 p <sub>1-2</sub> = 0,040 p <sub>1-3</sub> = 0,52 p <sub>2-3</sub> = 0,017
ИРИ IRI		1,57 (1,37-2,16)	1,38 (0,75-2,11)	1,68 (1,55-1,92)	p = 0,056
Т-регуляторные T regulatory (CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> CD127 <sup>-</sup> ), %		10,4 (8,3-12,6)	10,8 (9,0-26,5)	7,0 (6,6-8,3)	p = 0,009 p <sub>1-2</sub> = 0,33 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> < 0,001
Т-активированные T activated (CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> CD127 <sup>+</sup> ), %		29,5 (23,9-34,5)	34,0 (31,5-38,1)	12,9 (1,7-19,8)	p = 0,002 p <sub>1-2</sub> = 0,016 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> < 0,001

ДДАХП/ДДБА принимали 14 (28%) пациентов, фиксированную тройную комбинацию иГКС/ДДБА/ДДАХП принимали 7 (12%) пациентов.

При анализе получаемой терапии у пациентов с БА и ХОБЛ было установлено, что пациенты с БА значимо чаще получали фиксированную комбинацию иГКС/ДДБА и иГКС ( $p < 0,001$ ) в качестве базисной терапии, а также АЛТП ( $p = 0,005$ ) в качестве дополнительной терапии. Пациенты с ХОБЛ значимо чаще принимали двойную комбинацию ДДАХП/ДДБА ( $p < 0,001$ ) и тройную комбинацию иГКС/ДДАХП/ДДБА ( $p = 0,033$ ) в качестве базисной терапии. Значимых различий в применении СГКС и ДДАХП между пациентами исследуемых групп получено не было.

Для оценки патогенетических механизмов формирования воспаления у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями выполнили иммунологическое исследование, в которое включили 30 пациентов с БА (медиана возраста – 59 (48-66) лет, женщин – 57%) и 28 пациентов с ХОБЛ (медиана возраста – 66 (61-70) лет, женщин – 43%). Контрольную группу составили 30 условно здоровых людей (медиана возраста – 45 (35-55) лет, женщин – 70%). Данные представлены в таблице 2.

Установили, что по абсолютному количеству лейкоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов пациенты из групп БА и ХОБЛ не различались. Число лейкоцитов и лимфоцитов было значимо ниже в группе контроля по сравнению с группами исследования. В группе ХОБЛ по сравнению с контрольной группой зарегистрировано значимо большее абсолютное число нейтрофилов ( $3,7 (2,9-4,6) \times 10^9/\text{л}$  vs  $3,0 (2,6-3,7) \times 10^9/\text{л}$ ;  $p = 0,044$ ).

В ходе анализа полученных данных установлено значимое увеличение абсолютного количества Т-лимфоцитов ( $\text{CD3}^+\text{CD19}^-$ ) у пациентов исследуемых групп по сравнению с группой контроля. В группе БА по сравнению с группой контроля зарегистрирован значимо больший уровень Т-хелперов ( $\text{CD3}^+\text{CD4}^+$ ), который составил  $1,06 (0,93-1,30) \times 10^9/\text{л}$  vs  $0,86 (0,81-1,00) \times 10^9/\text{л}$ ; ( $p = 0,018$ ). В группе ХОБЛ зарегистрировано наибольшее количество Т-цитотоксических лимфоцитов ( $\text{CD3}^+\text{CD8}^+$ ), которое составило  $0,88 (0,66-1,12) \times 10^9/\text{л}$  и значимо превышало показатель группы БА ( $0,59 (0,43-0,84) \times 10^9/\text{л}$ ;  $p = 0,009$ ) и группы контроля ( $0,53 (0,45-0,63) \times 10^9/\text{л}$ ;  $p < 0,001$ ) соответственно.

Абсолютное количество В-лимфоцитов ( $\text{CD3}^-\text{CD19}^+$ ) у пациентов исследуемых групп и группы контроля значимо не различалось. У пациентов с БА и ХОБЛ относительное и абсолютное содержание НКТ-клеток ( $\text{CD3}^+\text{CD56}^+$ ), участвующих в воспалении и поддерживающих

активацию в том числе и Th2, было значимо выше, чем у группы контроля. Необходимо отметить, что наибольшие показатели были выявлены у пациентов с ХОБЛ.

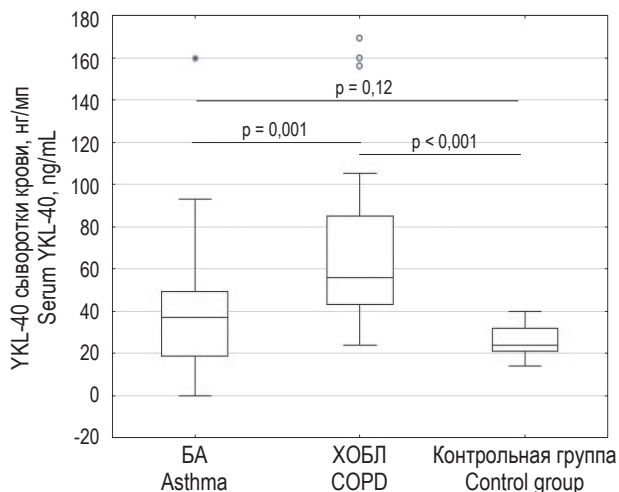
Установлено, что особенностью пациентов с ХОБЛ было значимое повышение числа НК-клеток ( $\text{CD3}^-\text{CD56}^+$ ), которые участвуют в поляризации иммунного ответа по Th1-типу. Абсолютное число НК-клеток в группе ХОБЛ составило  $0,32 (0,21-0,53) \times 10^9/\text{л}$  и превышало показатель в группе БА ( $0,25 (0,19-0,30) \times 10^9/\text{л}$ ;  $p = 0,040$ ) и группе контроля ( $0,24 (0,19-0,28) \times 10^9/\text{л}$ ;  $p = 0,017$ ) соответственно.

Относительное количество Т-регуляторных клеток (Treg) у пациентов исследуемых групп значимо не различалось и составило: у пациентов с БА – 10,4 (8,3-12,6)%, у пациентов с ХОБЛ – 10,8 (9,0-26,5)%;  $p = 0,33$ . Установлено значимое превышение уровня Т-регуляторных клеток у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями по сравнению с группой контроля (7,0 (6,6-8,3)%;  $p < 0,001$ ). Значимо более высокое число  $\text{CD4}^+\text{CD25}^+\text{CD127}^+$  активированных Т-хелперов (Tact) по сравнению с показателями контрольной группы выявлено в обеих группах пациентов, включенных в исследование ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$  соответственно). Наибольшие значения Tact установлены у пациентов с ХОБЛ.

Для объективной оценки характера воспаления у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями был проведен забор индуцированной мокроты с дальнейшим анализом цитограммы. В группе БА уровень эозинофилов составил 3,0 (1,0-5,0)%, нейтрофилов – 70,0 (57,5-83,0)%, макрофагов – 11,0 (5,0-19,0)%, лимфоцитов – 3,5 (1,0-8,5)%, эпителиальных клеток – 5,0 (1,0-8,0)%. В группе ХОБЛ уровень эозинофилов составил 1,0 (0-2,0)%, нейтрофилов – 77,5 (69,5-87,0)%, макрофагов – 12,5 (8,0-24,0)%, лимфоцитов – 2,0 (2,0-4,0)%, эпителиальных клеток – 2,0 (1,0-5,0)%.

Таким образом, сравнительный анализ клеточного состава индуцированной мокроты в группах БА и ХОБЛ в целом выявил преобладание эозинофильного паттерна воспаления у пациентов с БА, медиана показателя составила 3,0 (1,0-5,0) vs 1,0 (0-2,0)%,  $p < 0,001$ . При дальнейшей оценке клеточного состава индуцированной мокроты значимые различия по показателям процентного содержания нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов, эпителиальных клеток не установлены.

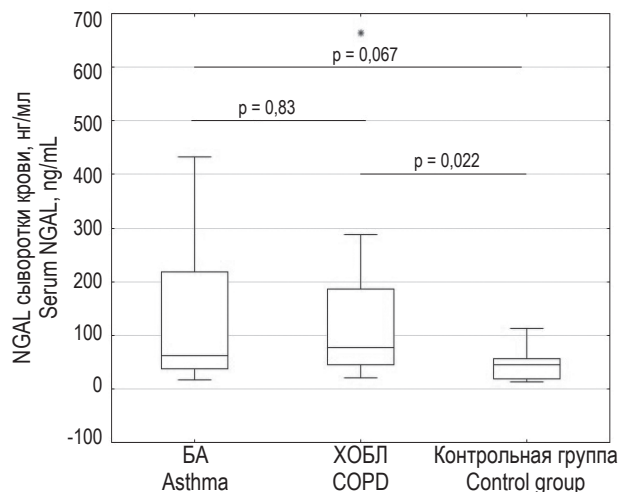
На следующем этапе исследования были определены уровни возможных маркеров нейтрофильного воспаления – NGAL и YKL-40.



**Рисунок 1. Уровни YKL-40 в сыворотке крови у пациентов с БА, ХОБЛ и группы контроля, нг/мл**

Figure 1. Serum YKL-40 levels in patients with asthma, COPD and control group, ng/mL

Максимальный показатель концентрации YKL-40 в сыворотке крови зарегистрирован у пациентов с ХОБЛ, он составил 56,0 (43,0-85,0) нг/мл и значительно превышал показатель в группе пациентов с БА (37,0 (18,5-49,0) нг/мл),  $p = 0,001$  и группе контроля 24,0 (21,0-32,0) нг/мл,  $p < 0,001$ . Результат представлен на рисунке 1.



**Рисунок 2. Уровни NGAL в сыворотке крови у пациентов с БА, ХОБЛ и группы контроля, нг/мл**

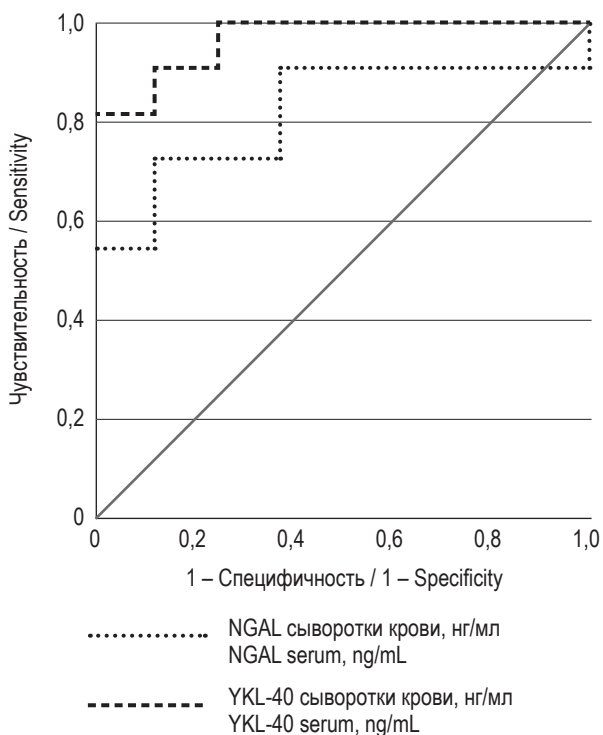
Figure 2. Serum NGAL levels in patients with asthma, COPD and control group, ng/mL

Уровни NGAL в сыворотке крови пациентов исследуемых групп значимо не различались и составили: в группе БА 62 (37-219) нг/мл, в группе ХОБЛ 78 (46-186) нг/мл ( $p = 0,83$ ). Также не было получено значимых различий между группами БА и группой контроля (46 (18-56) нг/мл;  $p = 0,067$ ). Уровень NGAL у пациентов с ХОБЛ значимо превышал показатель контрольной группы ( $p = 0,022$ ). Результат представлен на рисунке 2.

Кроме того, в ходе исследования оценивали показатели NGAL в индуцированной мокроте. Уровень NGAL в индуцированной мокроте был значимо выше в группе ХОБЛ (454 (154-791) нг/мл) по сравнению с группой БА (40 (22-85) нг/мл;  $p < 0,001$ ).

Для подтверждения значимой роли исследуемых молекул в патогенезе воспаления у пациентов с ХОБЛ и определения возможности их дальнейшего использования в качестве диагностических маркеров провели корреляционный анализ.

Установлены значимые взаимосвязи уровней исследуемых маркеров воспаления с клинико-функциональными характеристиками пациентов. Анализ уровней YKL-40 в сыворотке крови выявил положительную корреляционную связь с результатами лабораторных исследований: количеством сегментоядерных нейтрофилов ( $r = 0,451$ ;  $p = 0,048$ ), палочкоядерных нейтрофилов ( $r = 0,823$ ;  $p < 0,001$ ), НК-клеток ( $r = 0,580$ ;  $p = 0,023$ ), уровнем сывороточного NGAL ( $r = 0,508$ ;  $p = 0,026$ ), а также другими характеристиками пациентов: с показателем индекса курящего человека ( $r = 0,463$ ;  $p = 0,034$ ),



**Рисунок 3. Характеристические кривые уровней NGAL и YKL-40 в сыворотке крови у пациентов с ХОБЛ**

Figure 3. Characteristic curves of serum NGAL and YKL-40 levels in patients with COPD

**ТАБЛИЦА 3. УРОВНИ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЧАСТОТЫ ОБОСТРЕНИЙ В ТЕЧЕНИЕ КАЛЕНДАРНОГО ГОДА**

TABLE 3. LEVELS OF SERUM INFLAMMATORY MARKERS IN COPD PATIENTS DEPENDING ON THE FREQUENCY OF EXACERBATIONS DURING A CALENDAR YEAR

Показатель Index	Группа Group		p
	ХОБЛ с редкими обострениями COPD with rare exacerbations (n = 16)	ХОБЛ с частыми обострениями COPD with frequent exacerbations (n = 34)	
	Me (Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub> )		
YKL-40 (нг/мл) YKL-40 (ng/mL)	40,0 (27,5-53,0)	85,0 (58,0-156,0)	< 0,001
NGAL (нг/мл) NGAL (ng/mL)	55,0 (32,5-78,0)	186,0 (75,0-248,0)	0,023

числом госпитализаций в связи с обострением ХОБЛ в течение календарного года ( $r = 0,406$ ;  $p = 0,047$ ), САТ ( $r = 0,304$ ;  $p = 0,039$ ). Установлена положительная взаимосвязь уровня NGAL в сыворотке крови с количеством палочкоядерных ( $r = 0,382$ ;  $p = 0,047$ ) и сегментоядерных нейтрофилов ( $r = 0,342$ ;  $p = 0,043$ ), НК-клеток ( $r = 0,650$ ;  $p = 0,014$ ), уровнем YKL-40 ( $r = 0,508$ ;  $p = 0,026$ ), а также числом госпитализаций в связи с обострением ХОБЛ в течение календарного года ( $r = 0,771$ ;  $p < 0,001$ ). Обращает внимание выявленная взаимосвязь NGAL с уровнем НК-клеток, что свидетельствует об участии NGAL в поляризации иммунного ответа по Th1-типу с формированием нейтрофильного воспаления.

С целью оценки клинико-диагностического значения исследуемых маркеров воспаления при ХОБЛ пациенты были разделены в зависимости от частоты обострений на 2 группы. Группу с редкими (0-1) обострениями ХОБЛ в течение календарного года составили 16 пациентов, медиана возраста – 65 (61-70) лет. Группу с частыми ( $\geq 2$ ) обострениями ХОБЛ в течение календарного года составили 34 пациента, медиана возраста – 64 (61-70) года. Сравнительная характеристика маркеров воспаления в сыворотке крови у пациентов с ХОБЛ в зависимости от частоты обострений в течение календарного года представлена в таблице 3.

Установлено, что у пациентов с частыми обострениями ХОБЛ в течение календарного года по сравнению с пациентами с редкими обострениями ХОБЛ в течение календарного года были значимо повышены уровни YKL-40 ( $p < 0,001$ ) и NGAL ( $p = 0,023$ ).

С целью определения пороговых значений NGAL и YKL-40 в качестве прогностических маркеров высокого риска обострений у пациен-

тов с ХОБЛ был выполнен ROC-анализ. Полученные характеристические кривые представлены на рисунке 3.

По результатам анализа были определены диагностические характеристики исследуемых маркеров воспаления. С помощью ROC-кривых определен «порог отсечения» для NGAL, составивший 98 нг/мл, чувствительность – 72,7%, специфичность – 87,5% и «порог отсечения» для YKL-40, составивший 55,5 нг/мл, чувствительность – 90,9%, специфичность – 87,5%, при превышении которых увеличивается риск обострений ХОБЛ.

## Обсуждение

Современные представления о механизмах формирования воспаления как при БА, так и при ХОБЛ, позволяют рассматривать их как гетерогенные заболевания, проявляющиеся различными фенотипами с персонифицированными подходами к терапии. При сравнении пациентов с БА и ХОБЛ были выявлены значимые различия по демографическим, функциональным и клиническим характеристикам, которые согласуются с ранее проведенными зарубежными и отечественными исследованиями [3, 4].

Результаты современных исследований указывают на значимую роль нарушений адаптивного иммунного ответа в инициации, формировании и поддержании хронического воспаления дыхательных путей при бронхообструктивных заболеваниях.

Анализ субпопуляционного состава лимфоцитов исследуемых групп выявил следующие закономерности. Отмечено увеличение количества Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>CD19<sup>-</sup>) у больных БА и ХОБЛ по сравнению с контрольной группой.

Число Т-хелперов ( $CD3^+CD4^+$ ) было значимо выше в группе БА по сравнению с контрольной группой. Количество Т-цитотоксических лимфоцитов ( $CD3^+CD8^+$ ) было наивысшим в группе ХОБЛ и значимо превышало показатели в группе БА и контрольной группе, что указывает на стимуляцию Т-клеточного звена иммунитета при ХОБЛ. Число В-лимфоцитов ( $CD3^+CD19^+$ ) у пациентов исследуемых групп и группы контроля значимо не различалось. Количество НК-клеток ( $CD3^+CD56^+$ ) – ранних продуцентов  $IFN\alpha$  и  $IFN\gamma$  и принимающих участие в формировании Th1-воспаления было наивысшим в группе ХОБЛ и значимо превышало показатели в группе БА и контрольной группе. Число НКТ-клеток ( $CD3^+CD56^+$ ) у пациентов с БА и ХОБЛ значимо превышало показатели в группе контроля, что может указывать на возможность формирования T2 воспаления у пациентов, включенных в исследование. Количество Т-регуляторных клеток и активированных Т-лимфоцитов у больных БА и ХОБЛ было значимо выше по сравнению с группой контроля, что свидетельствует о наличии активного воспалительного процесса. Полученные в ходе исследования результаты совпадают с результатами G. Hodge и соавт. [13] и A.V. Villaseñor-Altamirano и соавт. [21], которые в своих работах также указывают на увеличение Т-цитотоксических лимфоцитов у больных ХОБЛ вне зависимости от стадии заболевания, а также повышение уровня НК-клеток у больных ХОБЛ по сравнению со здоровыми донорами.

В последнее время появились работы, в которых в качестве потенциального маркера воспаления дыхательных путей у пациентов с ХОБЛ рассматривают хитиназоподобный белок YKL-40. Все большее число исследований демонстрируют значимую роль YKL-40 в возникновении воспаления и ремоделирования бронхов у пациентов с ХОБЛ [14].

В ходе проведенного нами исследования установлено, что наивысший уровень YKL-40 зарегистрирован у пациентов с ХОБЛ. Показатель был значимо выше, чем у пациентов с БА и группы контроля. В свою очередь уровень YKL-40 в группе БА превышал показатель группы контроля, однако значимой разницы достигнуто не было ( $p = 0,12$ ). Полученные результаты согласуются с проведенными ранее исследованиями [17, 22].

В работе J. Wang и соавт. [22] наивысшие уровни YKL-40 отмечены у больных ХОБЛ по сравнению с больными БА, группой контроля и группой с синдромом перекреста БА и ХОБЛ. A. Gumus и соавт. [12] опубликовали результаты исследования, в котором установлена обратная корреляционная связь уровня YKL-40 в сыворотке крови

с  $ОФВ_1$  у пациентов с ХОБЛ. В работе A.J. James и соавт. [14] наивысший уровень сывороточного YKL-40 зафиксирован у пациентов с ХОБЛ по сравнению с больными легкой и тяжелой БА и здоровыми добровольцами. Также авторами установлена отрицательная корреляционная связь уровня YKL-40 в сыворотке крови с показателями функции внешнего дыхания. Полученные данные подтверждают возможность использования YKL-40 в качестве маркера снижения функции легких у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями.

Опубликован ряд немногочисленных исследований [6, 10], направленных на определение роли NGAL как потенциального дифференциально-диагностического маркера ХОБЛ, БА и синдрома перекреста БА и ХОБЛ. Однако на сегодняшний день принят консенсус, согласно которому синдром перекреста БА и ХОБЛ не рассматривают в качестве отдельного заболевания, ввиду гетерогенности патофизиологических механизмов, лежащих в основе БА и ХОБЛ. В нашей работе впервые проведена оценка уровней NGAL в сыворотке крови и индуцированной мокроте среди больных БА и ХОБЛ без выделения дополнительной группы перекреста БА и ХОБЛ.

Анализ уровней воспалительных маркеров в сыворотке крови показал, что максимальный показатель NGAL был у пациентов группы ХОБЛ, который также значимо превышал показатель группы контроля ( $p = 0,022$ ). Выявлена тенденция к повышению данного показателя у пациентов с ХОБЛ по отношению к пациентам с БА, однако статистическая значимость не была достигнута.

Полученные данные согласуются с проведенными исследованиями оценки уровня NGAL. В работе J. Wang и соавт. были продемонстрированы значимые различия уровней NGAL в сыворотке крови между группами БА и ХОБЛ. Различий уровня сывороточного NGAL между группами БА и группой контроля получено не было [22]. Кроме того, уровень NGAL у пациентов группы перекреста значимо превышал показатели БА и ХОБЛ и был предложен авторами в качестве дифференциально-диагностического маркера [22].

В индуцированной мокроте пациентов исследуемых групп получены значимые различия по уровню NGAL. У пациентов с ХОБЛ уровень NGAL значимо превышал показатель группы БА. Полученные результаты соответствуют результатам исследования J. Gao и соавт., однако в данное исследование, помимо пациентов с БА и ХОБЛ, также были включены пациенты с синдромом перекреста, у которых зарегистрировали наивысший уровень NGAL [10]. При сравнении концен-

трации YKL-40 в индуцированной мокроте пациентов с БА и ХОБЛ значимых отличий получено не было.

Для оценки взаимосвязи изучаемых маркеров воспаления и клинико-функциональных характеристик пациентов был проведен корреляционный анализ, результаты которого подтвердили участие YKL-40 и NGAL в патогенезе нейтрофильного воспаления у пациентов с ХОБЛ. Уровни NGAL и YKL-40 коррелируют с показателями нейтрофилов, что свидетельствует о возможности их использования в клинической практике.

Анализ межгрупповой вариабельности уровней исследуемых маркеров позволил установить, что уровни YKL-40 и NGAL в сыворотке крови оказались наиболее значимо повышены у пациентов с частыми обострениями ХОБЛ. Полученные результаты согласуются с ранее проведенными исследованиями, в которых была показана взаимосвязь повышения уровня сывороточного YKL-40 у больных ХОБЛ с частыми обострениями, по сравнению с пациентами со стабильным течением заболевания [15, 20].

В работе D.A. Соскаупе и соавт. [8] подтверждена роль NGAL в развитии нейтрофильного воспаления у пациентов с ХОБЛ, а также продемонстрирована связь уровня NGAL в сыворотке крови с показателями ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ и его влияние на тяжесть течения ХОБЛ. В исследовании Y. Wang и соавт. [23] показано участие NGAL в качестве индуктора эпителиально-мезенхимального перехода за счет снижения экспрессии

Е-кадгерина и усиления экспрессии актина гладкомышечных клеток, что приводит к формированию фиброза легких. Установлено, что повышенная концентрация NGAL у больных ХОБЛ ведет к прогрессированию течения заболевания. Это может быть связано с участием NGAL в процессах ремоделирования дыхательных путей, а также в пролиферации и миграции клеток гладкой мускулатуры бронхов.

В нашей работе для установления прогностической ценности значений YKL-40 и NGAL и возможности использования их уровней в качестве дополнительных лабораторных диагностических критериев проведен ROC-анализ. У пациентов с ХОБЛ уровни NGAL  $\geq 98$  нг/мл и YKL-40  $\geq 55,5$  нг/мл в сыворотке крови характеризуют не-T2-эндотип, в основе которого нейтрофильный паттерн воспаления, и ассоциированы с высоким риском обострения заболевания.

## Заключение

Таким образом, полученные в ходе нашего исследования результаты свидетельствуют о возможности использования YKL-40 и NGAL в качестве маркеров нейтрофильного паттерна воспаления у пациентов с ХОБЛ, повышение уровней которых в сыворотке крови указывает на тяжелое течение заболевания. Необходимы дальнейшие более масштабные исследования данных маркеров в различных биосубстратах у пациентов с бронхообструктивным синдромом.

## Список литературы / References

1. Авдеев С.Н., Емельянов А.В., Айсанов З.Р., Синопальников А.И., Фомина Д.С., Ненашева Н.М., Лещенко И.В., Зайкова-Хелимская И.В., Визель А.А., Демко И.В., Шапорова Н.Л., Шульженко Л.В., Шабанов Е.А. Проблемы и возможности для повышения диагностики бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких в России: заключение совета экспертов // *Терапевтический архив*, 2022. Т. 94, № 4. С. 524-529. [Avdeev S.N., Emelyanov A.V., Aisanov Z.R., Sinopalnikov A.I., Fomina D.S., Nenasheva N.M., Leshchenko I.V., Zaikova-Khelimskaia I.V., Vizel A.A., Demko I.V., Shaporova N.L., Shulzhenko L.V., Shabanov E.A. Problems and opportunities to improve diagnosis of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in Russia: resolution of advisory board. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*, 2022, Vol. 94, no. 4, pp. 524-529. (In Russ.)]
2. Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н. Заболеваемость, инвалидность и смертность от болезней органов дыхания в Российской Федерации (2015–2019) // *Пульмонология*, 2021. Т. 31, № 5. С. 551-561. [Bystritskaya E.V., Bilichenko T.N. The morbidity, disability, and mortality associated with respiratory diseases in the Russian Federation (2015–2019). *Pulmonologiya = Pulmonology*, 2021, Vol. 31, no. 5, pp. 551-561. (In Russ.)]
3. Трофимов В.И., Баранов Д.З. Клинические и функциональные особенности больных бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью лёгких и сочетанием бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни лёгких // *Нефрология*, 2020. Т. 24, № 4. С. 80-86. [Trofimov V.I., Baranov D.Z. Clinical and functional peculiarities at patients with bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease and overlap of asthma-chronic obstructive pulmonary disease. *Nefrologiya = Nephrology*, 2020, Vol. 24, no. 4, pp. 80-86. (In Russ.)]

4. Abramson M.J., Schattner R.L., Sulaiman N.D., Del Colle E.A., Aroni R., Thien F. Accuracy of asthma and COPD diagnosis in Australian general practice: a mixed methods study. *Prim. Care Respir. J.*, 2012, Vol. 21, no. 2, pp. 167-173.
5. Adeloye D., Chua S., Lee C., Basquill C., Papan A., Theodoratou E., Nair H., Gasevic D., Sridhar D., Campbell H., Chan K.Y., Sheikh A., Rudan I. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J. Glob. Health*, 2015, Vol. 5, no. 2, 020415. doi: 10.7189/jogh.05.020415.
6. Babu A., Narayanswamy H., Baburao A. Sputum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker in asthma-COPD Overlap. *J. Assoc. Physicians India*, 2023, Vol. 71, no. 9, pp. 34-38.
7. Catalán V., Gómez-Ambrosi J., Rodríguez A., Ramírez B., Rotellar F., Valentí V., Silva C., Gil M.J., Salvador J., Frühbeck G. Increased circulating and visceral adipose tissue expression levels of YKL-40 in obesity-associated type 2 diabetes are related to inflammation: impact of conventional weight loss and gastric bypass. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011, Vol. 96, no. 1, pp. 200-209.
8. Cockayne D.A., Cheng D.T., Waschki B., Sridhar S., Ravindran P., Hilton H., Kourteva G., Bitter H., Pillai S.G., Visvanathan S., Müller K.C., Holz O., Magnussen H., Watz H., Fine J.S. Systemic biomarkers of neutrophilic inflammation, tissue injury and repair in COPD patients with differing levels of disease severity. *PLoS ONE*, 2012, Vol. 7, no. 6, e38629. doi: 10.1186/1471-2466-14-68.
9. Furuhashi K., Suda T., Nakamura Y., Inui N., Hashimoto D., Miwa S., Hayakawa H., Kusagaya H., Nakano Y., Nakamura H., Chida K. Increased expression of YKL-40, a chitinase-like protein, in serum and lung of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Med.*, 2010, Vol. 104, no. 8, pp. 1204-1210.
10. Gao J., Iwamoto H., Koskela J., Alenius H., Hattori N., Kohno N., Laitinen T., Mazur W., Pulkkinen V. Characterization of sputum biomarkers for asthma-COPD overlap syndrome. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.*, 2016, Vol. 11, pp. 2457-2465.
11. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 2015, Vol. 385, no. 9963, pp. 117-171.
12. Gumus A., Kayhan S., Cinarka H., Kirbas A., Bulmus N., Yavuz A., Sahin U., Ozkaya S. High serum YKL-40 level in patients with COPD is related to hypoxemia and disease severity. *Tohoku J. Exp. Med.*, 2013, Vol. 229, no. 2, pp. 163-170.
13. Hodge G., Jersmann H., Tran H.B., Asare P.F., Jayapal M., Reynolds P.N., Holmes M., Hodge S. COPD is associated with increased pro-inflammatory CD28null CD8 T and NKT-like cells in the small airways. *Clin. Exp. Immunol.*, 2022, Vol. 207, no. 3, pp. 351-159.
14. James A.J., Reinius L.E., Verhoek M., Gomes A., Kupczyk M., Hammar U., Ono J., Ohta S., Izuhara K., Bel E., Kere J., Soderhall C., Dahlen B., Boot R.G., Dahlen S.-E. Increased YKL-40 and chitotriosidase in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2016, Vol. 193, no. 2, pp. 131-142.
15. Lai T., Wu D., Chen M., Cao C., Jing Z., Huang L., Lv Y., Zhao X., Lv Q., Wang Y., Li D., Wu B., Shen H. YKL-40 expression in chronic obstructive pulmonary disease: relation to acute exacerbations and airway remodeling. *Respir. Res.*, 2016, Vol. 17, no. 31, pp. 17-31.
16. Lopez A., Shibuya K., Rao C., Mathers C.D., Hansell A.L., Held L.S., Schmid V., Buist S. Obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur. Respir. J.*, 2006, Vol. 27, no. 2, pp. 397-412.
17. Pan R., Li Q., Zhu X., Zhou Y., Ding L., Cui Y. Diagnostic value of YKL-40 for patients with asthma: A meta-analysis. *Allergy Asthma Proc.*, 2021, Vol. 42, no. 6, pp. e167-e173.
18. Przyssucha N., Górska K., Krenke R. Chitinases and chitinase-like proteins in obstructive lung diseases – current concepts and potential applications. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2020, Vol. 15, pp. 885-899.
19. Schoneveld L., Ladang A., Henket M., Frix A.N., Cavalier E., Guiot J. YKL-40 as a new promising prognostic marker of severity in COVID infection. *Crit. Care*, 2021, Vol. 25, no. 1, 66. doi: 10.1186/s13054-020-03383-7.
20. Tong X., Wang D., Liu S., Ma Y., Li Z., Tian P., Fan H. The YKL-40 protein is a potential biomarker for COPD: a meta-analysis and systematic review. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2018, Vol. 13, pp. 409-418.
21. Villaseñor-Altamirano A.B., Jain D., Jeong Y., Menon J.A., Kamiya M., Haider H., Manandhar R., Amir Sheikh M.D., Athar H., Merriam L.T., Ryu M.H., Sasaki T., Castaldi P.J., Rao D., Sholl L.M., Vivero M., Hersh C.P., Zhou X., Veerkamp J., Yun J.H., Kim E.Y. Activation of CD8+ T Cells in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Lung. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2023, Vol. 208, no. 11, pp. 1177-1195.
22. Wang J., Lv H., Luo Z., Mou S., Liu J., Liu C., Deng S., Jiang Y., Lin J., Wu C., Liu X., He J., Jiang D. Plasma YKL-40 and NGAL are useful in distinguishing ACO from asthma and COPD. *Respir. Res.*, 2018, Vol. 19, no. 1, 47. doi: 10.1186/s12931-018-0755-6.
23. Wang Y., Jia M., Yan X., Cao L., Barnes P.J., Adcock I.M., Huang M., Yao X. Increased neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) promotes airway remodelling in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Sci.*, 2017, Vol. 131, no. 11, pp. 1147-1159.

24. World Health Organization. Projections of mortality and causes of death, 2015 and 2030. Available at: [https://knowledge4policy.ec.europa.eu/visualisation/top-causes-death-global-projections-mortality-causes-death-2015-2030\\_en](https://knowledge4policy.ec.europa.eu/visualisation/top-causes-death-global-projections-mortality-causes-death-2015-2030_en).

25. Xiao R., Chen R. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a potential novel biomarker for ventilator-associated lung injury. *Mol. Med. Rep.*, 2017, Vol. 15, no. 6, pp. 3535-3540.

26. Zheng J.L., Lu L., Hu J., Zhang R.Y., Zhang Q., Chen Q.J., Shen W.F. Increased serum YKL-40 and C-reactive protein levels are associated with angiographic lesion progression in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 2010, Vol. 210, no. 2, pp. 590-595.

---

**Авторы:**

**Кузнецов В.Д.** — аспирант кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

**Козлова Я.И.** — д.м.н., профессор кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

**Соболев А.В.** — д.м.н., профессор кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

**Фролова Е.В.** — к.м.н., заведующая научно-исследовательской лабораторией иммунологии и аллергологии Научно-исследовательского института медицинской микологии имени П.Н. Кашкина ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

**Authors:**

**Kuznetsov V.D.**, Postgraduate Student, Department of Clinical Mycology, Allergology and Immunology, North-Western I. Mechnikov State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Kozlova Ya.I.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Clinical Mycology, Allergology and Immunology, North-Western I. Mechnikov State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Sobolev A.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Clinical Mycology, Allergology and Immunology, North-Western I. Mechnikov State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Frolova E.V.**, PhD (Medicine), Head, Research Laboratory of Immunology and Allergology, P. Kashkin Research Institute of Medical Mycology, North-Western I. Mechnikov State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Учеваткина А.Е.** — к.м.н., старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории иммунологии Научно-исследовательского института медицинской микологии имени П.Н. Кашкина ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

**Секретарева О.В.** — лаборант-исследователь научно-исследовательской лаборатории иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

**Васильева Н.В.** — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующая кафедрой медицинской микробиологии, директор Научно-исследовательского института медицинской микологии имени П.Н. Кашкина, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

**Uchevatkina A.E.**, PhD (Medicine), Senior Researcher, Research Laboratory of Immunology, P. Kashkin Research Institute of Medical Mycology, North-Western I. Mechnikov State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Sekretareva O.V.**, Laboratory Researcher, Research Laboratory of Immunology and Allergology, North-Western I. Mechnikov State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Vasilieva N.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Medical Microbiology, Director of the P. Kashkin Research Institute of Medical Mycology, North-Western I. Mechnikov State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

---

Поступила 14.01.2025  
Отправлена на доработку 25.02.2025  
Принята к печати 23.03.2025

---

Received 14.01.2025  
Revision received 25.02.2025  
Accepted 23.03.2025

## ФЕРМЕНТЫ ПУРИНОВОГО МЕТАБОЛИЗМА И СУБПОПУЛЯЦИИ ЛИМФОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННО-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫМ И ЛЕКАРСТВЕННО- УСТОЙЧИВЫМ ИНФИЛЬТРАТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Дьякова М.Е.<sup>1</sup>, Серебряная Н.Б.<sup>2, 3, 4</sup>, Эсмедляева Д.С.<sup>1</sup>,  
Яблонский П.К.<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup> ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** Клиническое течение туберкулеза и в конечном итоге его клинический исход обусловлены сложным взаимодействием между *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) и иммунными клетками хозяина. Цель настоящего исследования – оценить состояние ферментов пуринергической системы и субпопуляционный состав лимфоцитов у больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких в зависимости от лекарственной устойчивости *Mtb* к противотуберкулезным препаратам. У 109 больных инфильтративным туберкулезом легких (ИТЛ), вызванным лекарственно-устойчивыми и лекарственно-чувствительными штаммами *Mtb*, которые достигли значительного или менее выраженного улучшения после проведения интенсивной фазы химиотерапии, до начала лечения оценивали активность аденозиндезаминазы в сыворотке крови (eADA-1, 2), мононуклеарах и нейтрофилах, концентрацию экто-5'-нуклеотидазы (eNT5E) в сыворотке крови, CD26 (DPPIV) в сыворотке (s, растворимая форма) и мононуклеарах (m, мембраносвязанная форма), субпопуляционный состав лимфоцитов. У больных ИТЛ, выделяющих лекарственно-чувствительные штаммы *Mtb*, достигших «менее выраженного улучшения», статистически значимыми были увеличение концентрации и активности эктоферментов, ответственных за образование внеклеточного аденозина (eNT5E) и его трансформацию (eADA-1 и eADA-2), а также увеличением доли цитотоксических Т-клеток по сравнению с больными, достигшими значительного улучшения. При этом у больных, выделяющих лекарствен-

### Адрес для переписки:

Дьякова Марина Евгеньевна  
ФГБУ «Санкт-Петербургский  
Научно-исследовательский институт  
фтизиопульмонологии» Министерства  
здравоохранения РФ  
191036, Россия, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2-4.  
Тел.: 8 (921) 375-54-32.  
E-mail: marinadyakova@yandex.ru

### Address for correspondence:

Marina Ye. Dyakova  
St. Petersburg State Research Institute  
of Phthiisopulmonology  
2-4 Ligovsky Ave  
St. Petersburg  
191036 Russian Federation  
Phone: +7 (921) 375-54-32.  
E-mail: marinadyakova@yandex.ru

### Образец цитирования:

М.Е. Дьякова, Н.Б. Серебряная, Д.С. Эсмедляева,  
П.К. Яблонский «Ферменты пуринового метаболизма  
и субпопуляции лимфоцитов у больных лекарственно-  
чувствительным и лекарственно-устойчивым  
инфильтративным туберкулезом легких»  
// Медицинская иммунология, 2026. Т. 28, № 1.  
С. 87-98. doi: 10.15789/1563-0625-EOP-3177

© Дьякова М.Е. и соавт., 2026

Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### For citation:

M.Ye. Dyakova, N.B. Serebryanaya, D.S. Esmedlyaeva,  
P.K. Yablonskiy "Enzymes of purine metabolism and  
lymphocyte subpopulations in patients with drug-sensitive and  
drug-resistant infiltrative pulmonary tuberculosis", *Medical  
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2026,  
Vol. 28, no. 1, pp. 87-98.  
doi: 10.15789/1563-0625-EOP-3177

© Dyakova M.Ye. et al., 2026

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

DOI: 10.15789/1563-0625-EOP-3177

но-устойчивые штаммы *Mtb*, достигших «менее выраженного улучшения», отметили более низкие показатели абсолютного числа Т-лимфоцитов, Т-хелперов при увеличении доли цитотоксических Т-клеток, а также усилении активности eADA-2, по сравнению с лицами, достигшими значительного улучшения. До начала противотуберкулезной химиотерапии активность ферментов пуринового метаболизма и субпопуляционный состав лимфоцитов не были связаны с характеристиками лекарственной устойчивости *Mtb*. Хотя существенное число взаимосвязей между показателями ферментов пуринергической регуляции и количеством/долей лимфоцитов определено у больных, достигших значительного улучшения, при менее выраженном улучшении, независимо от лекарственной устойчивости *Mtb*, таких взаимосвязей не выявлено. Это свидетельствует о несбалансированности факторов воспаления (представленного ферментами пуринового метаболизма) и иммунного ответа на *Mtb* у лиц, показавших худшие результаты исходов интенсивной фазы химиотерапии. Учет вклада каждого компонента защитных реакций необходимо как для оценки их значимости при различных исходах лечения, так и для назначения адекватной химиотерапии, патогенетической терапии и иммунокоррекции, направленной на прекращение прогрессирования заболевания.

*Ключевые слова:* ферменты пуринового метаболизма, популяции лимфоцитов, лекарственная чувствительность, туберкулез, воспаление, исходы терапии

## ENZYMES OF PURINE METABOLISM AND LYMPHOCYTE SUBPOPULATIONS IN PATIENTS WITH DRUG-SENSITIVE AND DRUG-RESISTANT INFILTRATIVE PULMONARY TUBERCULOSIS

Dyakova M. Ye.<sup>a</sup>, Serebryanaya N. B.<sup>b, c, d</sup>, Esmedlyaeva D. S.<sup>a</sup>,  
Yablonskiy P. K.<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>b</sup> St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>c</sup> I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>d</sup> Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

**Abstract.** The purpose of our study was to evaluate the enzyme profile of purinergic system and lymphocyte subsets in patients with newly diagnosed infiltrative pulmonary tuberculosis (IPT), depending on the drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) to anti-tuberculosis drugs. In 109 patients with drug-sensitive *Mtb* (significant or less pronounced improvement after intensive phase of chemotherapy), or in drug-resistant cases, the activity of adenosine deaminase (eADA-1, 2), concentration of ecto-5'-nucleotidase (eNT5E), CD26 (DPPIV), and the composition of lymphocyte subsets were evaluated before treatment. The IPT patients with drug-sensitive *Mtb* strains who achieved a "less pronounced improvement" exhibited higher concentrations and activity of ectoenzymes responsible for production of extracellular adenosine (eNT5E) and its transformation (eADA-1 and eADA-2). The proportion of cytotoxic T cells was also higher compared with patients who achieved significant improvement. Patients isolating drug-resistant *Mtb* strains who achieved a "less pronounced improvement" had lower absolute counts of T lymphocytes and helper T cells with an increased proportion of cytotoxic T cells and elevated eADA-2 activity compared with individuals who achieved significant improvement. Thus, prior to initiation of tuberculosis chemotherapy, the activity of purine metabolism enzymes and the subpopulation profile of lymphocytes were not associated with the characteristics of *Mtb* drug resistance. A relationship between the parameters of purinergic regulation enzymes and numbers/ratio of lymphocytes was revealed in patients who achieved significant improvement. Such relationships were not revealed in the group with less pronounced improvement, regardless of the drug resistance of *Mtb*. These findings suggest an imbalance of inflammatory factors and immune response to *Mtb* in the patients who showed worse clinical outcomes after intensive chemotherapy. Taking into consideration each component of protective reactions is required for administration of adequate chemotherapy, pathogenetic treatment, and immunocorrective treatment in order to prevent progression of the disease.

*Keywords:* purine metabolism enzymes, lymphocyte population, drug sensitivity, tuberculosis, inflammation, therapy outcomes

## Введение

Клиническое течение туберкулеза и в конечном итоге его клинический исход обусловлены сложным взаимодействием между *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) и иммунными клетками хозяина. *Mtb* являются «успешным» патогеном, главным образом, благодаря вирулентности и лекарственной устойчивости [1]. Распространенность множественной лекарственной устойчивости среди людей, ранее не лечившихся от туберкулеза, в некоторых странах достигает 38%. Становится все более очевидным, что большинство больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью были инфицированы лекарственно-устойчивыми штаммами, а не приобрели устойчивость во время неоптимального лечения [10, 15].

При лекарственно-устойчивом туберкулезе нарушения иммунного ответа обусловлены индукцией дисфункции Т-клеток персистирующими микобактериями, вызывающей затяжное течение и хронизацию туберкулезного процесса [2].

Ключевым модулятором иммунных реакций, сдерживающих воспаление, является пуриновый нуклеозид аденозин, концентрация которого при воспалении, гипоксии увеличивается, достигая микромолярного диапазона. Биологические эффекты внеклеточного аденозина опосредованы G-белковыми P1-рецепторами ( $A_1$ ,  $A_{2A}$ ,  $A_{2B}$  и  $A_3$ ), экспрессирующимися различными клетками иммунной системы. Концентрация аденозина во внеклеточном пространстве последовательно регулируется активностью ряда ферментов. Так, внеклеточное дефосфорилирование АТФ до АДФ и АМФ осуществляет эктонуклеозидтрифосфатдифосфогидролаза (E-NTPDase1, CD39), а далее до аденозина – экто-5'-нуклеотидаза (eNT5E, CD73), а аденозиндезаминаза (ADA, EC 3.5.4.4) трансформирует аденозин в инозин [6, 8, 17]. Эктоизоферменты ADA снижают уровни аденозина (eADA-1 – внутриклеточного и внеклеточного, а eADA-2 – внеклеточного, причем данный фермент проявляет активность только при повышенных уровнях аденозина) [16, 25]. eADA-1 может образовывать молекулярные комплексы с аденозиновыми рецепторами  $A_1$ ,  $A_{2B}$ , снижая их стимуляцию, что делает этот фермент регулятором активности иммунных клеток [12, 13].

eADA-1 связывает также белок CD26 (DPP4), который присутствует на клетках различных типов в связанной с мембраной форме в виде рецептора (m) и в растворимой форме в плазме крови (s). Основным источником растворимого sCD26 (DPP4) являются лейкоциты. Показано, что при активации Т-лимфоцитов концентрация sCD26 (DPP4) в сыворотке крови значительно увеличивается [11], и динамические изменения концен-

трации sCD26 (DPP4), наблюдаемые в плазме крови, объясняют активацией Т-клеток [11, 19]. Комплексы mCD26(DPP4) с eADA-1 и eADA-2 способствуют ускоренному расщеплению аденозин до инозина [11, 19, 26], а связывание eADA-1 с (m) и (s)CD26(DPP4) усиливает активацию, адгезию и дифференцировку Т-лимфоцитов при их контакте с антигенпрезентирующими клетками [16].

**Цель настоящего исследования** – оценить состояние ферментов пуринергической системы и субпопуляционный состав лимфоцитов у больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких (ИТЛ) в зависимости от лекарственной устойчивости *Mtb* к противотуберкулезным препаратам (ПТП).

## Материалы и методы

Ретроспективное исследование включало 109 больных с впервые выявленным ИТЛ, находившихся на обследовании и лечении в ФГБУ «СПбНИИФ» Минздрава России. С учетом цели исследования в качестве группирующего фактора использовали лекарственную устойчивость *Mtb* к ПТП: 60 пациентов с лекарственно-чувствительным ИТЛ (ЛЧ ИТЛ) и 49 – с лекарственно-устойчивым ИТЛ (ЛУ ИТЛ). Демографическая и клиническая характеристика больных анализируемых групп представлена в таблице 1. Эффективность интенсивной фазы терапии (ИФТ) оценивали ретроспективно: «значительное улучшение» (ЗУ, исчезновение симптомов интоксикации, абациллирование, закрытие полостей распада); «менее выраженное улучшение» (МВУ, ликвидация симптомов интоксикации, абациллирование, выраженное рассасывание очаговых и инфильтративных изменений, уменьшение полостей распада).

Обследование пациентов проводили перед началом противотуберкулезной химиотерапии. В референсную (контрольную) группу (РГ) вошли 30 практически здоровых доноров с сопоставимыми характеристиками по полу и возрасту.

У всех больных при поступлении бактериовыделение *Mtb* зарегистрировано методом микроскопии, посева в автоматизированной системе ВАСТЕС MGIT 960 (Becton Dickinson, США). Лекарственную устойчивость *Mtb* к ПТП определяли в соответствии с Приказом № 109.

Пуриновый метаболизм оценивали по активности аденозиндезаминазы (ADA-1 и ADA-2) в сыворотке крови (eADA), в лизатах мононуклеаров (mn) и нейтрофилов (nph), определяемой методом G. Giusti (1974) на спектрофотометре PV1251C (Беларусь). Концентрацию экто-5'-нуклеотидазы (eNT5E) в сыворотке крови, CD26 (DPP4) в сыворотке (растворимая форма, s) и

ТАБЛИЦА 1. ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ИТЛ, АБС. (%)

TABLE 1. DEMOGRAPHIC AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS IPT, ABS. (%)

Признаки Signs	ЛЧ ИТЛ DS IPT	ЛУ ИТЛ DR IPT
<b>Возраст</b> Age Me (Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub> )	28 (24-34)	29 (24-38)
<b>Пол:</b> Sex:		
<b>мужчины</b> men	24 (40,0)	25 (51,0)
<b>женщины</b> women	36 (60,0)	24 (49,0)
<b>Распространенность процесса в легком:</b> Magnitude of pulmonary process:		
<b>ограниченный</b> limited	23 (38,3)	21 (43,0)
<b>распространенный</b> extended	37 (61,7)	28 (57,0)
<b>Наличие полости:</b> Presence of a cavity:		
<b>нет</b> no	14 (23,3)	9 (18,4)
<b>есть</b> yes	46 (76,7)	40 (81,6)

Примечание. Оценка качественных признаков проводилась с использованием таблиц сопряженности (Crosstabulation tables).

Note. The assessment of qualitative characteristics was carried out using contingency table (Crosstabulation tables).

mn (мембраносвязанная форма, m) определяли методом ELISA (Ecto NT5E, USCN, Китай и Humans CD26 Platinum ELISA, eBioscience, Австрия), согласно протоколу производителя, на фотометре для микропланшетов автоматический серии ELx808 производства BioTek Instruments, Inc. (США).

Мононуклеары выделяли из периферической крови в градиенте плотности верографин – фиколл (1,077 г/л), из оставшегося осадка (после лизиса эритроцитов и дополнительного центрифугирования) – нейтрофилы.

Определение субпопуляционного состава лимфоцитов крови основывалось на оценке их поверхностного фенотипа с использованием набора моноклональных антител фирмы Becton Dickinson (США) к маркерам клеточной дифференцировки (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>) и проточного цитофлуориметра (FACS Calibur, Becton Dickinson, США).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10. Данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильных диапазонов (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>). Оценивали достоверность различий метрических величин (критерий Вилкоксо-

на), их корреляционную зависимость между собой (критерий Спирмена) и с количественными признаками (критерий Краскела–Уоллиса). Для проверки гипотезы о сопряженности факторов, влияющих на результат, использовался критерий Хи-квадрат Пирсона.

## Результаты

**Активность ферментов пуринергической системы и субпопуляционный состав лимфоцитов у больных ИТЛ в зависимости от лекарственной устойчивости *Mtb* к ПТП**

У больных ИТЛ независимо от лекарственной устойчивости штаммов *Mtb*, по сравнению с референсной группой, выявлены однонаправленные изменения ферментов, метаболизирующих аденозин – статистически значимое увеличение концентрации eNT5E, активности eADA-2 при снижении вне-/внутриклеточной активности ADA-1 (табл. 2). При этом у больных с ЛУ ИТЛ отмечено статистически значимое снижение растворимой формы sCD26 (DPPiV), а уровень мембраносвязанной формы mCD26 (DPPiV) наоборот имел тенденцию к увеличению в обеих группах больных.

ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ ПУРИНОВОГО МЕТАБОЛИЗМА У БОЛЬНЫХ ИТЛ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ, Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ )

TABLE 2. BASELINE VALUES OF PURINE METABOLISM IN IPT PATIENTS IN THE ANALYZED GROUPS, Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ )

Показатели Indicators	Группы Groups		
	Референсная Reference	ЛЧ ИТЛ DS IPT	ЛУ ИТЛ DR IPT
eNT5E, нг/мл eNT5E, ng/mL	0,06 (0,01-0,60)	0,7* (p = 0,008) (0,4-1,4)	1,2* (p = 0,004) (0,5-1,5)
eADA-1, Ед/л eADA-1, U/L	3,3 (2,2-4,2)	2,7* (p = 0,008) (1,8-3,1)	2,6* (p = 0,02) (1,9-3,7)
eADA-2, Ед/л eADA-2, U/L	11,2 (9,6-12,1)	14,2* (p = 0,000...) (12,2-16,1)	14,8* (p = 0,000...) (12,2-18,4)
sCD26 (DPPIV), нг/мл sCD26 (DPPIV), ng/mL	692,5 (625,0-875,0)	552,5 (386,0-739,0)	452,9* (p = 0,05) (360,0-625,0)
ADA-1mn, Ед/10 <sup>6</sup> клеток ADA-1mn, U/10 <sup>6</sup> cells	2,0 (1,1-3,0)	0,9* (p = 0,000...) (0,5-1,3)	1,1* (p = 0,00004) (0,6-1,6)
mCD26 (DPPIV), нг/10 <sup>6</sup> клеток mCD26 (DPPIV), ng/10 <sup>6</sup> cells	19,2 (12,8-25,0)	34,0 (3,8-102,7)	27,6 (4,0-64,0)
ADA-1nph, Ед/10 <sup>6</sup> клеток ADA-1nph, U/10 <sup>6</sup> cells	1,5 (0,8-1,8)	0,6* (p = 0,00003) (0,3-1,0)	0,7* (p = 0,006) (0,3-1,4)

Примечание. \* – различия статистически значимы по сравнению с референсной группой; p – достигнутый уровень значимости.

Note. \*, significant differences compared to reference group; p, the achieved level of significance.

ТАБЛИЦА 3. ПОКАЗАТЕЛИ СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ИТЛ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ, Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ )

TABLE 3. INDICATORS OF THE PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES SUBPOPULATION COMPOSITION IN IPT PATIENTS, Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ )

Показатели Indicators	Группы Groups		
	Референсная Reference	ЛЧ ИТЛ DS IPT	ЛУ ИТЛ DR IPT
CD3 <sup>+</sup> , × 10 <sup>9</sup> /л CD3 <sup>+</sup> , × 10 <sup>9</sup> /L	1,2 (1,0-1,6)	1,3 (1,1-1,8)	1,4 (1,1-1,7)
CD3 <sup>+</sup> , %	71,0 (67,0-74,0)	77,0* (p = 0,005) (72,0-81,0)	78,5* (p = 0,0009) (73,0-83,0)
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , × 10 <sup>9</sup> /л CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , × 10 <sup>9</sup> /L	0,6 (0,5-1,1)	0,9 (0,6-1,0)	0,8 (0,6-1,1)
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , %	40,0 (36,0-45,0)	49,0* (p = 0,0004) (43,0-52,0)	47,5* (p = 0,0003) (44,0-55,0)
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , × 10 <sup>9</sup> /л CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , × 10 <sup>9</sup> /L	0,5 (0,4-0,6)	0,5 (0,3-0,6)	0,5 (0,4-0,6)
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , %	26,0 (23,0-30,0)	26,0 (21,5-32,0)	29,0 (24,0-33,0)
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	1,4 (1,3-1,8)	1,7* (p = 0,03) (1,5-2,3)	1,7 (1,5-2,0)

Примечание. См. примечание к таблице 2.

Note. As for Table 2.

**ТАБЛИЦА 4. ИСХОДНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПУРИНОВОГО МЕТАБОЛИЗМА У БОЛЬНЫХ ИТЛ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНТЕНСИВНОЙ ФАЗЫ ТЕРАПИИ, Ме (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)**

TABLE 4. BASELINE INDICATORS OF PURINE METABOLISM IN IPT PATIENTS IN THE STUDY GROUPS, DEPENDING ON THE EFFECTIVENESS OF THE INTENSIVE PHASE OF THERAPY, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)

Показатели Indicators	Группы Groups				
	Референсная Reference	ЛЧ ИТЛ DS IPT		ЛУ ИТЛ DR IPT	
		ЗУ SI	МВУ LPI	ЗУ SI	МВУ LPI
eNT5E, нг/мл eNT5E, ng/mL	0,06 (0,01-0,60)	0,4 (0,2-0,6)	1,4* (p = 0,003); ** (p = 0,03) (0,7-1,6)	1,1* (p = 0,01); *** (p = 0,04) (0,7-1,8)	1,3* (p = 0,01) (0,7-1,5)
eADA-1, Ед/л eADA-1, U/L	3,3 (2,2-4,2)	2,6* (p = 0,001) (1,6-3,0)	3,1** (p = 0,03) (2,4-3,9)	2,6* (p = 0,03) (1,6-3,2)	2,4 (2,0-3,7)
eADA-2, Ед/л eADA-2, U/L	11,2 (9,6-12,1)	13,5* (p = 0,00001) (11,7-15,2)	15,7* (p = 0,000); ** (p = 0,03) (13,6-16,9)	13,1* (p = 0,00006) (11,5-16,0)	15,6* (p = 0,000) (13,5-18,8)
sCD26 (DPPIV), нг/мл sCD26 (DPPIV), ng/mL	692,5 (625,0-875,0)	555,0 (390,0-798,0)	550,0 (312,5-596,0)	452,9 (380,0-1025,0)	444,0* (p = 0,02) (351,5-585,0)
ADA-1mn, Ед/10 <sup>6</sup> клеток ADA-1mn, U/10 <sup>6</sup> cells	2,0 (1,1-3,0)	0,8* (p = 0,00001) (0,5-1,3)	0,6* (p = 0,0001) (0,3-0,9)	1,1* (p = 0,006) (0,7-2,0)	0,9* (p = 0,00003) (0,5-1,4)
mCD26 (DPPIV), нг/10 <sup>6</sup> клеток mCD26 (DPPIV), ng/10 <sup>6</sup> cells	19,2 (12,8-25,0)	49,6 (18,5-124,2)	4,5 (1,7-41,1)	53,3 (6,5-72,3)	26,8 (2,7-54,4)
ADA-1nph, Ед/10 <sup>6</sup> клеток ADA-1nph, U/10 <sup>6</sup> cells	1,5 (0,8-1,8)	0,6* (p = 0,0005) (0,3-1,0)	0,6* (p = 0,0007) (0,3-0,9)	0,5* (p = 0,01) (0,3-1,4)	0,9* (p = 0,04) (0,3-1,3)

Примечание. \* – различия статистически значимы по сравнению с референсной группой; \*\* – различия статистически значимы внутри групп – ЛЧ/ЛУ ИТЛ; \*\*\* – различия статистически значимы между группами – при ЗУ и МВУ; p – достигнутый уровень значимости.

Note. \*, significant differences compared to reference group; \*\*, significant differences within the groups – DS/DR IPT; \*\*\*, significant differences between the groups – with SI and LPI; p, the achieved level of significance.

Проведенный анализ выявил в группе с ЛЧ ИТЛ отрицательную корреляцию между активностью ADA-1 mn и концентрацией sCD26 (DPPIV) ( $r = -0,5$ ;  $p = 0,01$ ). В группе сравнения корреляции между ферментами пуринового метаболизма отсутствовали.

Изменения (по сравнению с референсными значениями) субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у больных обеих групп ИТЛ, изменялся однонаправленно (табл. 3), что проявлялось статистически значимым увеличением относительного количества Т-лимфоцитов и Т-хелперов (Th). При этом в группе с ЛЧ ИТЛ был значимо повышен им-

мунорегуляторный индекс (соотношение Th и Т-цитотоксических клеток (Tc).

Примененный корреляционный анализ выявил в группе с ЛЧ ИТЛ положительные связи между активностью ADA-1nph и процентным содержанием Т-лимфоцитов и субпопуляцией Th ( $r = 0,4$ ;  $p = 0,02$ ;  $r = 0,3$ ;  $p = 0,04$  соответственно) и отрицательные – между концентрацией sCD26 (DPPIV) и внутриклеточной активностью ADA-1mn и относительным количеством Т-лимфоцитов ( $r = -0,5$ ;  $p = 0,01$ ;  $r = -0,6$ ;  $p = 0,006$  соответственно), а в группе с ЛУ ИТЛ – корреляцию между активностью eADA-2 и с абсолютным числом Tc ( $r = 0,3$ ;  $p = 0,04$ ).

**ТАБЛИЦА 5. ИСХОДНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ИТЛ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНТЕНСИВНОЙ ФАЗЫ ТЕРАПИИ, Ме (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)**

TABLE 5. BASELINE INDICATORS OF THE PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES SUBPOPULATION COMPOSITION IN IPT PATIENTS IN THE STUDY GROUPS, DEPENDING ON THE EFFECTIVENESS OF THE INTENSIVE PHASE OF THERAPY, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)

Показатели Indicators	Группы Groups				
	Референсная Reference	ЛЧ ИТЛ DS IPT		ЛУ ИТЛ DR IPT	
		ЗУ SI	МВУ LPI	ЗУ SI	МВУ LPI
CD3 <sup>+</sup> , × 10 <sup>9</sup> /л CD3 <sup>+</sup> , × 10 <sup>9</sup> /L	1,2 (1,0-1,6)	1,3 (1,1-1,9)	1,3 (1,0-1,6)	1,5 (1,2-1,7)	1,1** (p = 0,02) (0,9-1,4)
CD3 <sup>+</sup> , %	71,0 (67,0-74,0)	76,0* (p = 0,04) (69,0-81,0)	79,0* (p = 0,002) (77,0-83,0)	77,0* (p = 0,004) (74,0-81,0)	82,0* (p = 0,002) (74,5-88,0)
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , × 10 <sup>9</sup> /л CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , × 10 <sup>9</sup> /L	0,6 (0,5-1,1)	0,9 (0,6-1,1)	0,9 (0,5-1,0)	1,0* (p = 0,02) (0,8-1,1)	0,7** (p = 0,005) (0,5-0,8)
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , %	40,0 (36,0-45,0)	49,0* (p = 0,003) (42,0-54,0)	47,0* (p = 0,003) (44,0-5,0)	48,0* (p = 0,001) (44,0-51,0)	46,0* (p = 0,005) (44,0-57,5)
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , × 10 <sup>9</sup> /л CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , × 10 <sup>9</sup> /L	0,5 (0,4-0,6)	0,5 (0,3-0,6)	0,5 (0,4-0,7)	0,5 (0,4-0,6)	0,4 (0,3-0,6)
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , %	26,0 (23,0-30,0)	24,0 (19,0-29,0)	32,0* (p = 0,01); ** (p = 0,007) (29,0-35,0)	26,0 (21,0-29,0)	31,5* (p = 0,006); ** (p = 0,01) (29,0-39,0)
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	1,4 (1,3-1,8)	2,0* (p = 0,006) (1,6-2,4)	1,5 (1,3-1,8)	1,8* (p = 0,04) (1,5-2,3)	1,6 (1,2-1,8)

Примечание. \* – различия статистически значимы по сравнению с референсной группой; \*\* – различия статистически значимы внутри групп – ЛЧ/ЛУ ИТЛ; p – достигнутый уровень значимости.

Note. \*, significant differences compared to reference group; \*\*, significant differences within the groups – DS/DR IPT; p, the achieved level of significance.

**Оценка активности ферментов пуринергической системы и субпопуляционного состава лимфоцитов у больных с ЛЧ и ЛУ ИТЛ в зависимости от эффективности ИФТ**

В группах больных с ЛЧ и ЛУ ИТЛ после проведения ИФТ были выделены подгруппы больных, достигших после ИФТ ЗУ или МВУ. Так, в группе с ЛЧ ИТЛ ЗУ было достигнуто у 39 (65%) больных, а в группе с ЛУ ИТЛ – у 23 (48%) (p = 0,07).

При сопоставлении параметров больных ЛЧ ИТЛ, достигших ЗУ или МВУ, выявлено (табл. 4), что у лиц со ЗУ существенно снижена активность eNT5E, eADA-1 и eADA-2. В группе больных ЛУ ИТЛ при сравнении параметров больных с ЗУ или МВУ статистически значимых различий не выявлено. При сравнении параметров больных с ЗУ в группе с ЛЧ и ЛУ ИТЛ, в группе ЛЧ ИТЛ от-

мечена существенно более низкая концентрация eNT5E.

При сравнении параметров больных с МВУ в группах с ЛЧ и ЛУ ИТЛ отмечено, что активность растворимой формы CD26 снижена только в группе больных с ЛУ ИТЛ с МВУ.

Проведенный статистический анализ выявил в группе больных ЛЧ ИТЛ с ЗУ отрицательные корреляции между концентрацией sCD26 и активностью ADA-1 mn и nph (r = -0,64; p = 0,003 и r = -0,6; p = 0,008 соответственно); а у больных с МВУ – положительные корреляции между концентрацией sCD26 и уровнем eNT5E (r = 0,7; p = 0,04).

У больных ЛУ ИТЛ с ЗУ выявлены отрицательные связи между уровнем растворимой формы CD26 и активностью ADA-1 nph (r = -0,7; p = 0,01), а у больных с МВУ – положительные

между активностью внеклеточной ADA-2 и уровнем eNT5E ( $r = 0,7$ ;  $p = 0,005$ ).

При анализе субпопуляционного состава лимфоцитов крови показано, что у больных с ЗУ, как в группе с ЛЧ, так и ЛУ ИТЛ, по сравнению с данными референсной группы, отмечено повышенное соотношения ключевых субпопуляций Т-лимфоцитов ( $CD4^+/CD8^+$ ) (табл. 5), а у больных с ЛУ ИТЛ — абсолютного числа Th. При МВУ, как в группе с ЛЧ, так и ЛУ ИТЛ, статистически значимо повышается доля Тс по сравнению как параметрами групп с ЗУ, так и с референсными значениями. У больных с ЛУ ИТЛ, достигших МВУ, регистрируется значимое снижение абсолютного количества Т-лимфоцитов и Th по сравнению с больными со ЗУ, хотя эти параметры не выходят за границы референсного диапазона.

В группе с ЗУ при ЛЧ ИТЛ вывалены отрицательные корреляции между активностью eADA-1 и абсолютным числом Тс ( $r = -0,5$ ;  $p = 0,01$ ), между уровнем sCD26(DPP4) и относительным числом Т-лимфоцитов ( $r = -0,6$ ;  $p = 0,02$ ) и Th ( $r = -0,5$ ;  $p = 0,04$ ). У больных с ЗУ при ЛУ ИТЛ определены корреляции между активностью eADA-1 и абсолютным числом Т-лимфоцитов ( $r = -0,5$ ;  $p = 0,04$ ), активностью eADA-2 и относительным числом Т-лимфоцитов ( $r = 0,7$ ;  $p = 0,003$ ), активностью eADA-2 и абсолютным числом Тс ( $r = 0,5$ ;  $p = 0,02$ ), между уровнем растворимой формы CD26(DPP4) и относительным числом Th ( $r = 0,6$ ;  $p = 0,04$ ). У лиц, достигших МВУ по результатам ИФТ не было выявлено корреляций между показателями пуринового метаболизма и субпопуляционного состава лимфоцитов. Представленные данные свидетельствуют о том, что у больных ИТЛ, как с ЛЧ, так и ЛУ ИТЛ, только в группах лиц с ЗУ выявлено 7 значимых взаимосвязей между активностью ферментов пуринового метаболизма (всего 7 параметров в соответствии с таблицей 4) с субпопуляционным составом лимфоцитов (всего 7 параметров в соответствии с таблицей 5), в то время как у больных с МВУ таких взаимосвязей не выявлено ( $\chi^2 = 7,538$ ,  $p = 0,007$ ). Отсутствие таких взаимосвязей у лиц с МВУ предполагает наличие гомеостатического дисбаланса, развивающегося в пораженной ткани при сохраняющейся активности туберкулезного процесса.

## Обсуждение

Многокомпонентность патологического процесса при туберкулезе легких определяет необходимость учета многочисленных факторов, включающих как биологические свойства микроорганизма, так и особенности реакции организма на инфекцию [18]. Лекарственно-устойчивый

туберкулез обычно связан с меньшей эффективностью лечения и повышенной вероятностью неблагоприятных исходов [22]. Однако проведенная нами ретроспективная оценка эффективности ИФТ показала, что у больных ИТЛ, независимо от лекарственной устойчивости выделяемых *Mtb*, частота выявления как ЗУ, так и МВУ статистически значимо не отличалась. Аналогичные данные получены М.С. Весетта и соавт., которые показали, что потенциал прогрессирования заболевания не различается у больных с лекарственно-чувствительным и лекарственно-устойчивым туберкулезом легких [10].

Изменения субпопуляционного состава лимфоцитов у больных с впервые выявленным ИТЛ, выделяющих лекарственно-чувствительные и лекарственно-устойчивые штаммы *Mtb*, носили однонаправленный характер и существенно не различались. Хотя некоторые авторы показали угнетение клеточного звена иммунитета до начала терапии, что проявлялось снижением числа Т-лимфоцитов, Th и Тс [3, 4], этого не наблюдалось в нашем исследовании. Интересно, что Н.-J. Lim и соавт. при исследовании численности субпопуляции  $CD4^+FoxP3^+$ Т-клеток у больных с туберкулезом легких также не нашли зависимости от статуса лекарственной чувствительности *Mtb* [20].

Баланс между образованием аденозина и его дезаминированием является неперенным условием поддержания тканевого гомеостаза. У больных с впервые выявленным ИТЛ, выделяющих лекарственно-чувствительные и лекарственно-устойчивые штаммы *Mtb*, показатели пуринового метаболизма были сходными: мы выявили увеличение активности эктоферментов eNT5E и eADA-2, регулирующих концентрацию внеклеточного аденозина, и снижение активности eADA-1, расположенного внутри и на поверхности клеток, при увеличении относительного числа Т-лимфоцитов и Th. Снижение ферментативной активности eADA-1, вероятно, связано с образованием комплексов с sCD26 (DPP4), которые обеспечивают лимфолиферацию. Такие изменения свидетельствуют, что созданы условия для противодействия избыточному образованию аденозина, причем существенную роль в регуляции активности иммунного процессе играет белок CD26 (DPP4). Выявленный паттерн экспрессии и активности пуринергических ферментов соответствует активационному адаптивному иммунному ответу, индуцируемому в условиях инфекции *Mtb*.

Анализ показателей больных, достигших ЗУ или МВУ после проведения ИФТ при различной лекарственной чувствительности выделяемых ими *Mtb*, выявил ряд различий по исходным показателям. Так, у больных ИТЛ, выделяющих

лекарственно-чувствительные штаммы *Mtb*, достигших МВУ, статистически значимыми были увеличение концентрации и активности эктоферментов, ответственных за образование внеклеточного аденозина (eNT5E) и его трансформацию (eADA-1 и eADA-2), а также увеличением доли Тс по сравнению с больными, достигшими ЗУ. При этом у больных, выделяющих лекарственно-устойчивые штаммы *Mtb*, достигших МВУ, отметили более низкие показатели абсолютного числа Т-лимфоцитов, Th при увеличении доли Тс, а также усилении активности eADA-2 по сравнению с лицами, достигшими ЗУ. Отрицательная корреляция sCD26 (DPP4) с eADA-1 и ADA-1mn, а также с относительным числом Т-лимфоцитов, выявленные в группе больных ЛЧ ИТЛ, вероятно, также связаны с образованием иммунорегулирующих комплексов sCD26 (DPP4)/eADA-1 на mn, при этом концентрация sCD26 (DPP4) снижается (что соответствует данным таблицы 2).

Интересно, что за счет ферментативной активности sCD26 (DPP4) может ограничивать привлечение лимфоцитов в область воспаления, трансформируя ряд хемокинов путем отщепления от них двух концевых аминокислот [21]. При этом для nph sCD26 (DPP4) обладает прямым хеморепеллентным эффектом [19]. Эта способность снижать приток nph может определять выявленную отрицательную взаимосвязь между sCD26(DPP4) и активностью ADA-1 nph у больных, достигших ЗУ, в группах и ЛЧ, и ЛУ ИТЛ. А отмеченные разнонаправленные корреляции между sCD26 (DPP4) и относительным числом Th – отрицательные у больных с ЛЧ ИТЛ и положительные у больных с ЛУ ИТЛ – могут определяться различным функциональным состоянием Т-клеток и способностью sCD26 (DPP4) связываться с их рецепторами и модулировать их активность [9, 11].

Выявленные в группе с ЛЧ ИТЛ позитивные ассоциации активности ADA-1 nph с относительным числом Т-лимфоцитов и Th, согласуются с тем, что ADA-1 при связывании с A<sub>2A</sub> аденозиновыми рецепторами, экспрессирующимися и nph, и Т-лимфоцитами, нарушает проведение иммуносупрессивного сигнала от аденозина и поддерживает лимфолиферацию [14, 21, 27].

В группе больных с ЛУ штаммами *Mtb* позитивная ассоциация eADA-2 с абсолютным количеством Тс лимфоцитов может быть обусловлена тем, что eADA-2, снижая концентрацию внеклеточного аденозина, нормализует условия для активации и пролиферации Т-клеток [24]. Интересно, что на CD8<sup>+</sup>Т-клетках eADA-2 может увеличивать экспрессию Fas-лигандов и TNF-родственного апоптоз-индуцирующего лиганда, содержание гранзима В, перфорина, что повышает их цитотоксическую активность [20].

У больных, достигших ЗУ при ЛУ ИТЛ, по сравнению с таковыми при ЛЧ ИТЛ, были существенно повышены концентрация экто-5-нуклеотидазы и снижена активность АДА-1 mn, т. е. имеются условия для повышения уровня аденозина внутри и вокруг mn. Известна способность аденозина подавлять функции Т-клеток через путь аденозинового рецептора A<sub>2B</sub> [21]. Этот механизм, вероятно, обеспечивает выявленную нами отрицательную корреляцию активности ADA-1mn с абсолютным количеством Т-лимфоцитов, выявленную в группе больных с ЛУ штаммами *Mtb*.

У лиц с ЛЧ и ЛУ ИТЛ, достигших ЗУ в ходе ИФТ, отмечено умеренное повышение активности eADA-2, тогда как у лиц, достигших МВУ, активность eADA-2 превышала не только референсные значения, но и показатели больных с ЗУ, что свидетельствует о более высоких концентрациях внеклеточного аденозина и может влиять на тяжесть течения заболевания. Показано, что продолжительная сигнализация через аденозиновые рецепторы препятствует антибактериальному иммунитету, усугубляя тканевое повреждение за счет активации таких эффекторов, как макрофаги, тучные клетки и фибробласты, усиливая продукцию ими провоспалительных цитокинов [14]. Эти эффекты активации клеток также могут поддерживаться непосредственно белком eADA-2, который, независимо от каталитической активности, стимулирует пролиферацию макрофагов, индуцирует зависимую от Т-клеток дифференциацию моноцитов в макрофаги и пролиферацию активированных моноцитами CD4<sup>+</sup>Т-клеток, что позволило отнести его к аденозиндезаминазному семейству факторов роста (ADGF) [25].

Полученные нами данные о статистически значимом повышении доли CD8<sup>+</sup> клеток у больных ИТЛ с МВУ как при ЛУ, так и ЛЧ ИТЛ, предполагают увеличение вовлеченности CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитов в антимикробные процессы, а увеличение их доли по отношению к макрофагам и CD4<sup>+</sup>Т-клеткам может способствовать нестабильности формирующихся и ранее сформированных гранулем и приводить к потере нормальной архитектуры легких с образованием полостей [5].

## Заключение

До начала противотуберкулезной химиотерапии активность ферментов пуринового метаболизма и субпопуляционный состав лимфоцитов не были связаны с характеристиками лекарственной устойчивости *Mtb*. Однако уровень eNT5E, активность eADA-2 и относительное число CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>Тс достоверно различались в группах лиц с различными исходами интенсивной

фазы химиотерапии. Хотя существенное число взаимосвязей между показателями ферментов пуриnergической регуляции и количеством/долей лимфоцитов определено у больных, достигших ЗУ, при МВУ, независимо от лекарственной устойчивости *Mtb*, таких взаимосвязей не выявлено. Это свидетельствует о несбалансированности факторов воспаления (представленного ферментами пуринового метаболизма) и иммунного от-

вета на *Mtb* у лиц, показавших худшие результаты ИФТ. Учетывание вклада каждого компонента защитных реакций необходимо как для оценки их значимости при различных исходах лечения, так и для назначения адекватной химиотерапии, патогенетической терапии и иммунокоррекции, направленной на прекращение прогрессирования заболевания.

## Список литературы / References

1. Вишнеvский Б.И., Яблонский П.К. Персистенция *Mycobacterium tuberculosis* — основа латентного туберкулеза (обзор литературы) // Медицинский альянс, 2020. Т. 8, № 2. С. 14-20. [Vishnevskiy B.I., Yablonskiy P.K. The persistence of *Mycobacterium tuberculosis* as the basis of latent tuberculosis (review). *Meditsinskii alyans = Medical Alliance*, 2020, Vol. 8, no. 2, pp. 14-20. (In Russ.)]
2. Заболотных Н.В., Виноградова Т.И., Догонадзе М.З., Витовская М.Л., Ариэль А.Б., Васильев К.А., Шурыгина А.-П.С., Бузицкая Ж.В., Стукова М.А. Эффективность применения векторной вакцины Flu/ESAT-6 в схеме комплексной терапии лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого экспериментального туберкулеза // Медицинский альянс, 2020. Т. 8, № 4. С. 6-15. [Zabolotnykh N.V., Vinogradova T.I., Dogonadze M.Z., Vitovskaya M.L., Ariel A.B., Vasilyev K.A., Shurygina A.-P.S., Buzitskaya Zh.V., Stukova M.A. Vector vaccine Flu/ESAT-6 application in the regimen of complex therapy of drug-sensitive and drug-resistant experimental tuberculosis estimation of the efficiency. *Meditsinskii alyans = Medical Alliance*, 2020, Vol. 8, no. 4, pp. 6-15. (In Russ.)]
3. Новицкий В.В., Стрелис А.К., Уразова О.И., Воронкова О.В., Синицына В.А., Ткаченко С.Б., Филинюк О.В., Земляная Н.А., Шилько Т.А., Есимова И.Е. Особенности поверхностного фенотипа лимфоцитов крови у больных туберкулезом // Медицинская иммунология, 2005. Т. 7, № 5-6. С. 587-592. [Novitskiy V.V., Strelis A.K., Urazova O.I., Voronkova O.V., Sinitsina V.A., Tkachenko S.B., Filiniuk O.V., Zemlianaya N.A., Shil'ko T.A., Esimova I.Ye. The features of surface phenotype of blood lymphocytes in the patients with tuberculosis. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2005, Vol. 7, no. 5-6, pp. 587-592. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2005-5-6-587-592.
4. Шовкун Л.А., Кудлай Д.А., Николенко Н.Ю., Кампос Е.Д., Харсеева Г.Г. Особенности формирования иммунного ответа при туберкулезе с выделением лекарственно-чувствительных и лекарственно устойчивых штаммов *M. tuberculosis* // Туберкулез и болезни лёгких, 2019. Т. 97, № 6. С. 44-49. [Shovkun L.A., Kudlay D.A., Nikolenko N.Yu., Kampos E.D., Kharseeva G.G. Specific features of the immune response to tuberculosis when drug susceptible and drug resistant strains of *M. tuberculosis* are detected. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 6, pp. 44-49. (In Russ.)]
5. Andersson J., Samarina A., Fink J., Rahman S., Grundström S. Impaired expression of perforin in CD8<sup>+</sup> T cells at the site of infection in human chronic pulmonary tuberculosis. *Infect. Immun.*, 2007, Vol. 75, no. 11, pp. 5210-5222.
6. Antonioli L., Blandizzi C., Pacher P., Hasko G. Immunity, inflammation and cancer: a leading role for adenosine. *Nat. Rev. Cancer*, 2013, Vol. 13, no. 12, pp. 842-857.
7. Antonioli L., Csóka B., Fornai M., Colucci R., Kókai E., Drandizzi C. and Haskó Adenosine and inflammation: what's new on the horizon? *Drug Discov. Today*, 2014, Vol. 19, no. 8, pp. 1051-1068.
8. Antonioli L., Formai M., Blandizzi C., Pacher P., Hasko G. Adenosine signaling and the immune system: when a lot could be too much. *Immunol. Lett.*, 2019, Vol. 205, pp. 9-15.
9. Barreira da Silva R., Laird M.E., Yatim N., Fiette L., Ingersoll M.A., Albert M.L. Dipeptidylpeptidase 4 inhibition enhances lymphocyte trafficking, improving both naturally occurring tumor immunity and immunotherapy. *Nat. Immunol.*, 2015, Vol. 16, no. 8, pp. 850-858.
10. Becerra M.C., Huang C.-C., Lecca L., Bayona J., Contreras C., Calderon R., Yataco R., Galea J., Zhang Z., Atwood S., Cohen T., Mitnick C.D., Farmer P., Murray M. Transmissibility and potential for disease progression of drug resistant *Mycobacterium tuberculosis*: prospective cohort study. *BMJ*, 2019, Vol. 367, l5894. doi: 10.1136/bmj.l5894.
11. Casrouge A., Sauer A.V., Barreira da Silva R., Tejera-Alhambra M., Sanchez-Ramon S., ICAReB, Cancrini C., Ingersoll M.A., Aiuti A., Albert M.L. Lymphocytes are a major source of circulating soluble dipeptidyl peptidase 4. *Clin. Exp. Immunol.*, 2018, Vol. 194, no. 2, pp. 166-179.
12. Costa L.R., de Souza A.K.Y., School J.N., Figueiró F., Battastini A.M.O., dos Santos Jaques J.A., Zanoelo F.F. Biochemical characterization of adenosine deaminase (CD26; EC 3.5.4.4) activity in human

lymphocyte-rich peripheral blood mononuclear cells. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 2021, Vol.54, no. 8, 10850. doi: 10.1590/1414-431X2020e10850.

13. Cox J.R., Jennings M., Lenahan C., Manion M., Courville S., Blazcek J. Rational engineering of an improved adenosine deaminase 2 enzyme for weaponizing T-cell therapies. *Immuno-oncol. Technol.*, 2023, Vol. 19, 100394. doi: 10.1016/j.iotech.2023.100394.

14. Chen L., Alabdullah M., Mahnke K. Adenosine, bridging chronic inflammation and tumor growth. *Front. Immunol.*, 2023, Vol. 14, 1258637. doi: 10.3389/fimmu.2023.1258637.

15. Dheda K., Gumbo T., Maartens G., Dooley K.E., McNerney R., Murray M., Furin J., Nardell E.A., London L., Lessem E., Theron G., Van Helden P., Niemann S., Merker M., Dowdy D., Van Rie A., Siu G.K.H., Pasipanodya J.G., Rodrigues C., Clark T.G., Sirgel F.A., Esmail A., Lin H.-H., Atre Sachin R., Schaaf H.S., Chang K.C., Lange C., Nahid P., Udawadia Z.F., Horsburgh C.R., Churchyard G.J., Menzies D., Hesselting A.C., Nuermberger E., McIlleron H., Fennelly K.P., Goemaere E., Jaramillo E., Low Marcus, Jara C.M., Padayatchi N., Warren R.M. The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosis. *Lancet Respir. Med.*, 2017, Vol. 5, pp. 291-360.

16. Franco R., Pacheco R., Gatell J.M., Gallart T., Lluís C. Enzymatic and extraenzymatic role of adenosine deaminase 1 in T-cell-dendritic cell contacts and in alterations of the immune function. *Crit. Rev. Immunol.*, 2007, Vol. 27, no. 6, pp. 495-509.

17. Hasko G., Cronstein B.N. Adenosine: an endogenous regulator of innate immunity. *Trends Immunol.*, 2004, Vol. 25, no. 1, pp. 33-39.

18. Kaufmann S.H.E., Dorhoi A. Inflammation in tuberculosis: interactions, imbalances and interventions. *Curr. Opin. Immunol.*, 2013, Vol. 25, no. 4, pp. 441-449.

19. Kotrulev M., Gomez-Tourino I., Cordero O.J. Soluble CD26: From suggested biomarker for cancer diagnosis to plausible marker for dynamic monitoring of immunotherapy. *Cancers*, 2024, Vol. 16, no. 13, 2427. doi: 10.3390/cancers16132427.

20. Lim H.-J., Jong Sun Park J.S., Cho Y.-J., Yoon H.I., Park K.U., Lee C.-T., Lee J.H. CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> T regulatory cells in drug-susceptible and multidrug-resistant tuberculosis. *Tuberculosis*, 2013, Vol. 93, no. 5, pp. 523-528.

21. Ohta A. A metabolic immune checkpoint: adenosine in tumor microenvironment. *Front. Immunol.*, 2016, Vol. 29, no. 7, 109. doi: 10.3389/fimmu.2016.00109.

22. Sampath P., Rajamanickam A., Thiruvengadam K., Natarajan A.P., Hissar S., Dhanapal M., Thangavelu B., Jayabal L., Ramesh P.M., Devi Ranganathan U., Babu S., Bethunaikkan R. Cytokine upsurge among drug-resistant tuberculosis endorse the signatures of hyper inflammation and disease severity. *Sci. Rep.*, 2023, Vol. 13, 785. doi: 10.1038/s41598-023-27895-8.

23. Tadokoro H., Hirayama A., Kudo R., Hasebe M., Yoshioka Y., Matsuzaki J., Yamamoto Y., Sugimoto M., Soga T., Ochiya T. Adenosine leakage from perforin-burst extracellular vesicles inhibits perforin secretion by cytotoxic T-lymphocytes. *PLoS ONE*, 2020, Vol. 15, no. 4, e0231430. doi: 10.1371/journal.pone.0231430.

24. Zavialov A.V., Gracia E., Glaichenhaus N., Franco R., Zavialov A.V., Lauvau G. Human adenosine deaminase 2 induces differentiation of monocytes into macrophages and stimulates proliferation of T helper cells and macrophages. *J. Leukoc. Biol.*, 2010, Vol. 88, no. 2, pp. 279-290.

25. Zavialov A.V., Yu X., Spillmann D., Lauvau G., Zavialov A.V. Structural basis for the growth factor activity of human adenosine deaminase ADA2. *J. Biol. Chem.*, 2010, Vol. 285, no. 16, pp. 12367-12377.

26. Zhang T., Tong X., Zhang S., Wang D., Wang L., Wang Q., Fan H. The roles of dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) and DPP4 inhibitors in different lung diseases: new evidence. *Front. Pharmacol.*, 2021, Vol. 12, 731453. doi: 10.3389/fphar.2021.731453.

27. Zhulai G., Oleinik E., Shibaev, M., Ignatev K. Adenosine-metabolizing enzymes, adenosine kinase and adenosine deaminase, in cancer. *Biomolecules*, 2022, Vol. 12, no. 3, 418. doi: 10.3390/biom12030418.

---

**Авторы:**

**Дьякова М.Е.** — д.б.н., старший научный сотрудник отдела фундаментальной медицины ФГБУ «Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Серебряная Н.Б.** — д.м.н., профессор кафедры цитологии и гистологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; профессор кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ; заведующая лабораторией общей иммунологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

**Authors:**

**Dyakova M.Ye.**, PhD, MD (Biology), Senior Researcher, Department of Fundamental Medicine, St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation

**Serebryanaya N.B.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Cytology and Histology, Faculty of Biology, St. Petersburg State University; Professor, Department of Clinical Mycology, Allergology and Immunology, I. Mechnikov North-Western State Medical University; Head, Laboratory of General Immunology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

**Эсмедляева Д.С.** — к.б.н., старший научный сотрудник отдела фундаментальной медицины ФГБУ «Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Esmedlyaeva D.S.**, PhD (Biology), Senior Researcher, Department of Fundamental Medicine, St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation

**Яблонский П.К.** — д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения РФ; проректор по медицинской деятельности ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

**Yablonskiy P.K.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Director, St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology; Deputy Rector for Medicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation  
Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

---

Поступила 20.01.2025  
Принята к печати 23.03.2025

Received 20.01.2025  
Accepted 23.03.2025

## ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ АНТИ-НВс У РАБОТНИКОВ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТНЫХ, ГЕНДЕРНЫХ И ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ КАТЕГОРИЙ

Магомедова Н.А.<sup>1,2</sup>, Костинов М.П.<sup>1,3</sup>, Храпунова И.А.<sup>1,4</sup>, Линок А.В.<sup>1,3</sup>,  
Локтионова М.Н.<sup>1,4</sup>, Соловьева И.Л.<sup>5</sup>, Хамидулина А.А.<sup>5</sup>,  
Полищук В.Б.<sup>3</sup>, Ястребова Н.Е.<sup>3</sup>, Поддубиков А.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»  
Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения  
РФ, г. Махачкала, Республика Дагестан, Россия

<sup>3</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва,  
Россия

<sup>4</sup> ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва,  
Россия

<sup>5</sup> ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

**Резюме.** Несмотря на наличие специфической профилактики против вирусного гепатита В (ВГВ), проблема заболеваемости ВГВ среди медицинских работников не становится менее значимой. Определенное место в поддержании эпидемического процесса распространения ВГВ может занимать латентная форма гепатита (ЛГВ). Целью исследования являлось выявление зависимости частоты встречаемости anti-НВс у работников медицинских организаций от возрастных, гендерных и профессиональных категорий. Проведено исследование сыворотки крови на наличие anti-НВс методом ИФА среди 1643 работников медицинских организаций (врачи, медицинские сестры, санитарки, прочий персонал). Образцы сывороток крови исследовали на наличие anti-НВс методом ИФА иммуноферментной тест-системой «ГепаБест anti-НВс-IgG» производства АО «Вектор-Бест-Европа», Россия. Полученные результаты подвергались статистическому анализу с использованием пакета Microsoft Office Excel 2010 и программы Prism9 (GraphPad, США). Для сравнения групп медицинских работников по частотам встречаемости Anti-НВс использован критерий хи-квадрат. Anti-НВс

### Адрес для переписки:

Храпунова Изабелла Абрамовна  
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный  
медицинский университет имени И.М. Сеченова»  
Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский  
Университет)  
119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.  
Тел.: 8 (903) 711-08-55.  
E-mail: Izabella-khrapunva@rambler.ru

### Address for correspondence:

Izabella A. Khrapunova  
I. Sechenov First Moscow State Medical University  
(Sechenov University)  
8 Trubetskaya St, Bldg 2  
Moscow  
119991 Russian Federation  
Phone: +7 (903) 711-08-55.  
E-mail: Izabella-khrapunva@rambler.ru

### Образец цитирования:

Н.А. Магомедова, М.П. Костинов, И.А. Храпунова,  
А.В. Линок, М.Н. Локтионова, И.Л. Соловьева,  
А.А. Хамидулина, В.Б. Полищук, Н.Е. Ястребова,  
А.А. Поддубиков «Частота встречаемости anti-НВс  
у работников медицинских организаций в зависимости  
от возрастных, гендерных и профессиональных  
категорий» // Медицинская иммунология, 2026. Т. 28,  
№ 1. С. 99-108. doi: 10.15789/1563-0625-POA-3175

© Магомедова Н.А. и соавт., 2026  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### For citation:

N.A. Magomedova, M.P. Kostinov, I.A. Khrapunova,  
A.V. Linok, M.N. Loktionova, I.L. Soloveva,  
A.A. Khamidulina, V.B. Polishchuk, N.E. Yastrebova,  
A.A. Poddubikov "Prevalence of anti-HBc antibodies among  
medical workers, depending on age, gender, and occupational  
categories", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya  
Immunologiya, 2026, Vol. 28, no. 1, pp. 99-108.  
doi: 10.15789/1563-0625-POA-3175

© Magomedova N.A. et al., 2026  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-POA-3175

был обнаружен у 601 человека, что составило 36,6% от общей исследуемой выборки, у 1042 человек или 63,4% anti-HBc не выявлен. Почти половина среднего медицинского персонала из исследуемой выборки являлась серопозитивной по IgG к ядерному антигену вируса гепатита В (50,6%). Не выявлено особых различий по удельному весу обнаружения anti-HBc у мужчин (31,5%) и женщин (37,0%). В структуре серопозитивных по показателю anti-HBc в меньшем проценте anti-HBc выявляется в возрастной категории «молодой возраст» (29,3%), наибольший удельный вес приходится на категорию «средний возраст» (45–59 лет) – 38,8%, что связано со стажем работы, т. е. с риском более длительного воздействия биологического фактора, коим является контакт с источниками ВГВ. Частота выявления anti-HBc к ядерному антигену ВГВ наряду с антителом к поверхностному белку вируса (anti-HBs) может явиться показателем распространенности ВГВ. Считаем возможным рекомендовать проведение исследований на anti-HBc у персонала медицинских организаций перед повторной иммунизацией с проведением дополнительных исследований с целью исключения медицинских работников в качестве источника инфекции и дальнейшего наблюдения за ними для своевременного оказания им необходимой медицинской помощи, а также корректировки объема иммунизации против ВГВ в данной профессиональной среде.

*Ключевые слова: медицинские работники, анти-HBs, латентная форма гепатита В, поствакцинальный иммунитет, длительность сохранения антител класса IgG к вирусному гепатиту В*

## PREVALENCE OF ANTI-HBc ANTIBODIES AMONG MEDICAL WORKERS, DEPENDING ON AGE, GENDER, AND OCCUPATIONAL CATEGORIES

Magomedova N.A.<sup>a, b</sup>, Kostinov M.P.<sup>a, c</sup>, Khrapunova I.A.<sup>a, d</sup>,  
Linok A.V.<sup>a, c</sup>, Loktionova M.N.<sup>a, d</sup>, Soloveva I.L.<sup>e</sup>, Khamidulina A.A.<sup>e</sup>,  
Polishchuk V.B.<sup>c</sup>, Yastrebova N.E.<sup>c</sup>, Poddubikov A.A.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>b</sup> Dagestan State Medical University, Makhachkala, Republic of Dagestan, Russian Federation

<sup>c</sup> I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Serums, Moscow, Russian Federation

<sup>d</sup> Central Research Institute of Epidemiology, Rosпотребнадзор, Moscow, Russian Federation

<sup>e</sup> Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russian Federation

**Abstract.** Despite a wide availability of specific prophylaxis against viral hepatitis B (HBV), the issues of HBV morbidity among healthcare workers remain quite sufficient. A latent form of hepatitis (LHB) may play a role in maintaining the epidemic spread of HBV. The aim of the study was to identify the dependence of the incidence of anti-HBc antibodies among employees of medical institutions by their age, gender and professional categories. Materials and methods: Blood serum samples were tested for anti-HBc in 1,643 medical staff members (doctors, nurses, paramedics, other personnel). Blood sera were examined for the presence of anti-HBc by ELISA using the HepaBest anti-HBc-IgG enzyme-linked immunosorbent assay system manufactured by Vector-Best-Europe JSC. The results were statistically analyzed using Microsoft Office Excel 2010 and Prism9 (GraphPad, USA). For comparison groups of medical workers according to the frequency of occurrence of Anti-HBc, the chi-square criterion was used. Results. Anti-HBs were detected in 601 persons, thus reaching 36.6% of the total study sample. In 1042 subjects (63.4%), anti-HBs were not revealed. Almost half of paramedical personnel from the study sample were IgG seropositive for the HBV nuclear antigen (50.6%). There were no significant differences in the anti-HBc detection rates for men (31.5%) and women (37.0%). In the structure of seropositive anti-HBc, a smaller percentage was detected in the category “young age” (24.0%), the largest prevalence is noted in the category of “middle age” (45 to 59 years), with 38.8%, which may be associated with service duration and longer exposure to potential HBV sources. The detection frequencies of anti-HBc to HBV nuclear antigen, along with anti-virus surface protein antibodies (anti-HBs) represent an index of HBV prevalence. We would like to recommend anti-

HB testing for the medical staff members before repeated immunization and with additional examinations (search for viral DNA with a positive result) in order to exclude medical workers as a source of infection followed by further monitoring of these persons for timely medical aid, as well as adjusting the vaccination volume against HBV in this professional cohort.

*Keywords: medical workers, anti-HBc, latent form of hepatitis B, post-vaccination immunity, duration of preservation of IgG class antibodies to viral hepatitis B*

## Введение

Медицинские работники являются профессиональной группой риска по заражению вирусным гепатитом В (ВГВ). Для заражения достаточно исключительно малая инфицирующая доза возбудителя, находящегося в крови потенциального источника инфекции – инокуляция 0,0000001 мл сыворотки крови или  $10^{-9}$  мл, содержащей ВГВ [7]. Кроме того, заражению способствуют: нерациональный режим труда и отдыха (суточный режим работы), который ведет к более частому травматизму; распространенность заболевания среди населения, особенно на территориях, эндемичных по данному заболеванию [6, 12, 13]. Anti-HBs (специфические антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В) начинают появляться в крови на 4-12-й неделе после заражения, где они связываются с HBsAg (поверхностный антиген вируса гепатита В), поэтому реально (в определяемых концентрациях) их можно обнаружить только после исчезновения или невыявления HBsAg. Период между исчезновением антигена и появлением антител может составлять от 1 недели до 6 месяцев. Уровни антител достигают максимума через 6-12 месяцев и сохраняются около 5 лет и более, иногда пожизненно [9]. Anti-HBs также образуются при введении вирусного антигена после вакцинации, что свидетельствует об эффективном иммунном ответе на вакцину. Однако поствакцинальные антитела не так длительно сохраняются в крови, как постинфекционные. Определение anti-HBs используют для решения вопроса о целесообразности вакцинации, а также при эпидемиологических исследованиях для выявления закономерностей эпидемического процесса распространенности ВГВ и оценки иммунной прослойки среди населения в том или ином ареале для принятия организационных управленческих решений по дополнительной иммунизации. Если определению такого серологического маркера, как anti-HBs, в том числе у медицинских работников, посвящено значительное число работ [1, 6, 8, 15, 18, 22], то определению anti-HBc (специфические иммуноглобулины к ядерному антигену вируса гепатита В) и оценке его значения в эпидеми-

ческом процессе распространения ВГВ, в частности латентной формы этой инфекции, стали уделять все большее внимание в последнее время по мере опубликования результатов научных исследований по данному вопросу [2, 14, 16, 20, 21].

Ученые считают, что необходимо пересмотреть роль HBsAg, как единственного маркера ВГВ, используемого при рутинном скрининговом обследовании (в том числе доноров), т. к. у определенного количества anti-HBc-позитивных пациентов определяется ДНК вируса, что может свидетельствовать о латентной форме инфекции (ЛГВ), которая занимает определенное место в поддержании эпидемического процесса распространения ВГВ. ЛГВ характеризуется низким уровнем репликации, когда ДНК вируса может не обнаруживаться в сыворотке, но могут присутствовать антитела к ядерному (анти-НВс) и/или поверхностному (анти HBs) белку вируса. Все чаще исследователи склоняются к мысли, что обнаружение анти-НВс в сыворотке крови может стать новым инструментом в управлении эпидемическим процессом распространения ВГВ [4, 10, 19]. Отсутствие клинических проявлений ЛГВ является причиной непроведения углубленного мониторинга соответствующих тестов, в том числе определения ДНК вируса в сыворотке крови и печени и, как следствие, недоучет возможных источников инфекции с одной стороны и оказание этим лицам медицинской помощи – с другой.

**Цель исследования** – выявить зависимость частоты встречаемости anti-HBc у медицинских работников от возрастных, гендерных и профессиональных категорий.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), протокол № 13-23 от 20.07.2023.

## Материалы и методы

Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ результатов серологического теста anti-HBc у медицинских работников в пяти медицинских многопрофильных организациях

смешанного типа (стационарный и амбулаторно-поликлинический прием).

Исследуемая выборка составила 1643 человека, которая была разделена по возрастным характеристикам в соответствии с классификацией ВОЗ [17], гендерным признакам и профессиональному статусу (врачи, средние и младшие медицинские работники, прочий персонал).

Проведено исследование 1643 образцов сывороток крови работников медицинских организаций: врачи – 425 образцов, средние медицинские работники – 809, младшие медицинские работники – 309, прочий персонал – 100.

Субъекты включены в исследование после получения письменного согласия. Критерии включения в исследование: работники медицинских организаций с 18 лет и старше с документальным подтверждением трехдозовой первичной вакцинации против гепатита В, давшие согласие на обработку результатов исследований, а также непривитые по различным причинам. Критерии невключения из исследований: документально подтвержденный ВГВ; наличие острых инфекционных или обострение хронических заболеваний на момент исследования; иммуносупрессивная терапия; онкологические заболевания; получение иммуноглобулина за последние 3 месяца.

Наличие anti-HBc определяли иммуноферментным методом (ИФА) в сыворотке крови тест-системой «ГепаБест анти-HBc-IgG» производства АО «Вектор-Бест-Европа», Россия.

Полученные результаты подвергались статистическому анализу с использованием пакета Microsoft Office Excel 2010 и программы Prism9

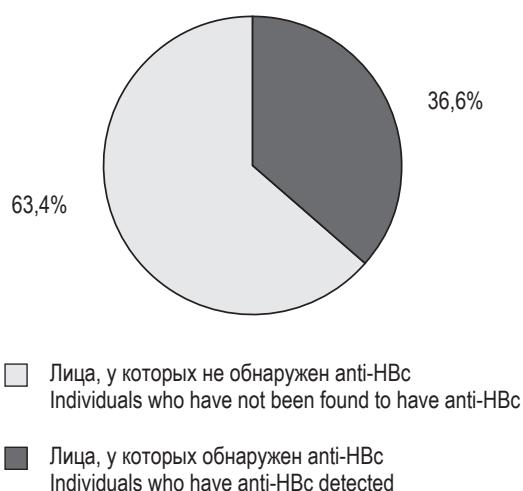


Рисунок 1. Результаты обследования на anti-HBc у медицинских работников

Figure 1. The results of the anti-HBc examination by medical professionals

(GraphPad, США). Для сравнения групп медицинских работников по частотам встречаемости Anti-HBc использован критерий хи-квадрат [5].

## Результаты

Из всей исследуемой выборки медицинских работников ( $n = 1643$ ) anti-HBc обнаружен у 601 человека, что составило 36,6%. Доля серонегативных по данному тесту составила 63,4% (рис. 1).

Исследуемая выборка представлена следующими профессиональными категориями: врачи – 425 человек, средний медицинский персонал – 809; младший медицинский персонал – 309, прочие – 100 (рис. 2).

### Обнаружение anti-HBc по категориям медицинских работников

Данные об обнаружении anti-HBc по каждой из четырех категорий медицинских работников представлены в таблице 1.

По данным таблицы 1, статистически значимыми являются различия между долями врачей и среднего медицинского персонала с Anti-HBc (+) ( $p = 0,002$ ), врачей и младшего медицинского персонала ( $p = 0,0003$ ), врачей и прочего персонала ( $p = 0,005$ ). Различия между долями среднего и младшего медицинского персонала ( $p = 0,14$ ), среднего и прочего персонала ( $p = 0,22$ ), а также младшего и прочего персонала ( $p = 0,39$ ) статистически незначимы.

Далее мы проанализировали доли профессиональных категорий в структуре только серопозитивной выборки, которая составила 601 человека (рис. 3).

Как следует из таблицы 1 и рисунка 3, количество серопозитивных врачей в структуре anti-HBc-позитивных субъектов составило 125 человек или 20,8% (1), средних медицинских работников – 304 человека или 50,6% (2), младших медицинских работников – 129 человек или 21,4% (3), прочих работников медицинских организаций – 43 человека или 7,2% (4).

### Обнаружение anti-HBc в гендерных группах

Во всей исследуемой выборке женщины составили 1516 человек (92,3%), мужчины – 127 (7,7%). Положительный тест на anti-HBc в зависимости от гендерных характеристик представлен в таблице 2.

Как следует из таблицы 2, нет особых различий по удельному весу обнаружения anti-HBc у мужчин и женщин.

### Обнаружение anti-HBc в разных возрастных категориях

По возрастным категориям мы разбили выборку в соответствии с классификацией ВОЗ:

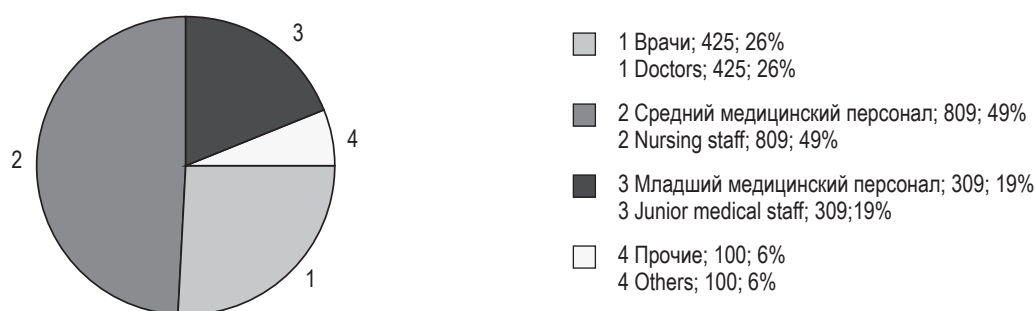


Рисунок 2. Доля обследованных медицинских работников по профессиональному признаку

Figure 2. The proportion of medical workers surveyed by profession

молодой возраст – 18-44 года, средний возраст – 45-59 лет, пожилой возраст – 60-74 года; старческий возраст – 75-90 лет. Распределение anti-HBc-положительных и anti-HBc-негативных лиц в каждой из возрастных групп представлено в таблице 3.

Достоверно различаются доли лиц anti-HBc (+) молодого возраста с долями лиц среднего и пожилого возраста, остальные различия незначительны ( $p > 0,05$ ).

## Обсуждение

Анализируя таблицу 1, можно отметить, что среди врачей самый низкий показатель обнару-

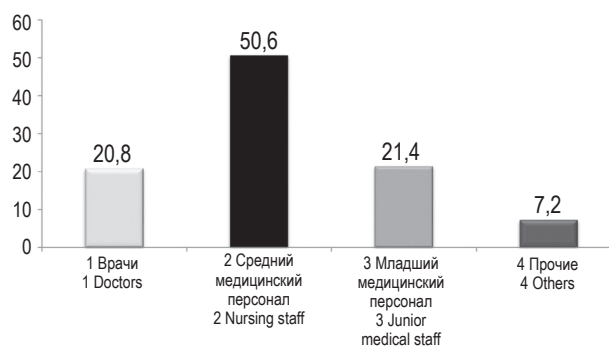
жения anti-HBc (29,4%), далее идет по нарастающей: средний медицинский персонал (37,6%), младший (41,7%) и прочие (43,0%). Возможно, в категориях «младший» и «прочий» персонал имеет место не столько парентеральный, сколько половой путь передачи инфекции, поддерживающий эпидемический процесс в бытовых очагах ВГВ [3].

Около половины лиц из серопозитивной выборки по IgG к ядерному антигену вируса гепатита В составляет средний медицинский персонал (50,6%). Риск инфицирования в данной профессиональной категории объясняется более частым и длительным, по сравнению с врачами и младшим медицинским персоналом, контактом с

ТАБЛИЦА 1. ДОЛИ ANTI-HBc-ПОЗИТИВНЫХ И ANTI-HBc-НЕГАТИВНЫХ ЛИЦ В КАЖДОЙ КАТЕГОРИИ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

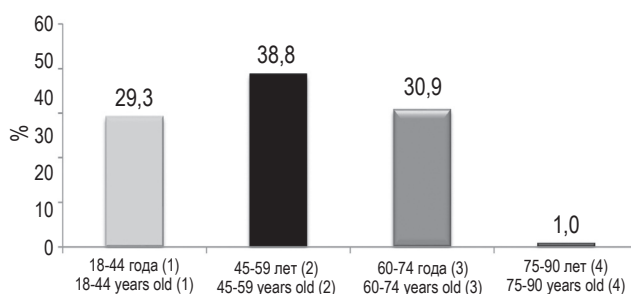
TABLE 1. THE PROPORTION OF ANTI-HBc POSITIVE AND ANTI-HBc NEGATIVE INDIVIDUALS IN EACH CATEGORY OF MEDICAL PROFESSIONALS

Категории персонала Category of personnel	Врачи Doctors	Средний медицинский персонал Nursing staff	Младший медицинский персонал Junior medical staff	Прочие Others	Всего Total
	1	2	3	4	
Количество человек Number of persons	425	809	309	100	1643
Anti-HBc (+), абс. ч. Anti-HBc (+), abs.	125	304	129	43	601
Anti-HBc (+), %	29,4	37,6	41,7	43,0	
Anti-HBc (-), абс. ч. Anti-HBc (-), abs.	300	505	180	57	1042
Anti-HBc (-), %	70,6	62,4	58,3	57,0	



**Рисунок 3. Профессиональная структура anti-HBc-положительных медицинских работников**

Figure 3. The professional structure of anti-HBc positive medical workers



**Рисунок 4. Структура anti-HBc-серопозитивных лиц по возрастным категориям**

Figure 4. The structure of anti-HBc seropositive individuals by age categories

кровью пациентов. Можно отметить, что структура профессиональных категорий в выборке серопозитивных субъектов по anti-HBc в большей мере отражает влияние вредного биологического

фактора, с которым сталкиваются медицинские работники в ходе трудовой деятельности.

Из анализа данных, представленных в таблице 3, можно отметить, что в меньшем проценте anti-HBc выявляется в возрастной категории «молодой» возраст (24,0%) и нарастает последовательно в категориях «средний» (44,6%) и «пожилой» (50,0%) возраст, что связано со стажем работы, т. е. с риском более длительного воздействия биологического фактора, коим является контакт с источниками ВГВ. «Старческий» возраст в статистический расчет не включен из-за маленькой группы. Есть вероятность, что в возрастной группе «18-44» могли войти лица, ранее вакцинированные против гепатита В на первом году жизни (вакцинация против ВГВ была включена в календарь профилактических прививок с 1998 года [11]), что могло предотвратить последующее инфицирование. На результаты серологического исследования мог оказать влияние и меньший стаж работы лиц этого возраста.

Если по возрастным категориям рассмотреть структуру только серопозитивных лиц ( $n = 601$ ), то она представлена следующими данными: «молодой» возраст (1) – 176 человек или 29,3%, «средний» возраст (2) – 233 человека или 38,8%, «пожилой» возраст (3) – 186 человек или 30,9%, «старческий» возраст (4) – 6 человек или 1% (рис. 4).

Доля серопозитивных лиц среднего возраста статистически значимо выше по сравнению с остальными возрастными группами ( $p = 0,003$  с пожилым и  $p < 0,001$  с остальными возрастными группами), а лиц старческого возраста – значимо ниже всех остальных возрастных групп ( $p < 0,001$ ). Различия долей серопозитивных лиц молодого и пожилого возраста статистически незначимо.

**ТАБЛИЦА 2. ДОЛИ СЕРОПОЗИТИВНЫХ И СЕРОНЕГАТИВНЫХ ANTI-HBc В ГЕНДЕРНЫХ ГРУППАХ**

TABLE 2. THE PROPORTION OF SEROPOSITIVE AND SERONEGATIVE ANTI-HBc IN GENDER GROUPS

Количество человек Number of persons	Женщины Women	Мужчины Men	Всего Total
	<b>1516</b>	<b>127</b>	<b>1643</b>
Anti-HBc (+), абс. ч. Anti-HBc (+), abs.	561	40	601
Anti-HBc (+), %	37,0	31,5	100
Anti-HBc (-), абс. ч. Anti-HBc (-), abs.	955	87	1042
Anti-HBc (-), %	63,0	68,5	100

**ТАБЛИЦА 3. УДЕЛЬНЫЙ ВЕС ANTI-НВс-ПОЗИТИВНЫХ И ANTI-НВс-НЕГАТИВНЫХ ЛИЦ ПО КАЖДОЙ ВОЗРАСТНОЙ КАТЕГОРИИ ИЗ ВСЕЙ ИССЛЕДУЕМОЙ КОГОРТЫ РАБОТНИКОВ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ (n = 1643)**

TABLE 3. THE PROPORTION OF ANTI-HBc POSITIVE AND ANTI-HBc NEGATIVE INDIVIDUALS IN EACH AGE CATEGORY FROM THE ENTIRE COHORT OF MEDICAL PROFESSIONALS STUDIED (n = 1643)

Возраст Age	18-44 (молодой) (young)	45-59 (средний) (average)	60-74 (пожилой) (elderly)	75-90 (80) (старческий) (old-aged)
	1	2	3	4
Число лиц Number of persons	733	522	372	16
Anti-НВс (+), абс. ч. Anti-HBc (+), abs.	176	233	186	6
Anti-НВс (+), %	24,0	44,6	50,0	37,5
Anti-НВс (-), абс. ч. Anti-HBc (-), abs.	557	289	186	10
Anti-НВс (-), %	76,0	55,4	50,0	62,5

## Заключение

Подводя итог собственных исследований, можно отметить, что частота выявления anti-НВс к ядерному антигену ВГВ является показателем распространенности ВГВ, в нашем случае, в профессиональной среде и зависит от возрастных и профессиональных категорий работников медицинских организаций и не зависит от гендерного распределения. Чаще всего anti-НВс выявляется среди среднего медицинского персонала (50,6%). Возрастная категория anti-НВс-позитивных лиц

представлена в большей степени субъектами среднего возраста (45-59 лет). На основании изложенного, возможно рекомендовать проведение исследований на anti-НВс у персонала медицинских организаций перед повторной иммунизацией с возможным проведением дополнительных исследований с целью их исключения в качестве источников инфекции и дальнейшего наблюдения за ними для своевременного оказания им необходимой медицинской помощи, а также корректировки объема иммунизации против ВГВ в данной профессиональной среде.

## Список литературы / References

1. Баженов А.И., Эльгорт Д.А., Фельдшерова А.А., Будницкая П.З., Никитина Г.И., Хац Ю.С., Коноплева М.В., Годков М.А., Борисова В.Н., Семенов Т.А., Суслов А.П. Сравнительная оценка активности анти-НВс, индуцированных естественным путем или вакцинацией, в отношении различных вариантов HBsAg // Эпидемиология и вакцинопрофилактика, 2012. № 2. С. 76-81. [Bazhenov A.I., Elgort D.A., Feldsherova A.A., Budnitskaya P.Z., Nikitina G.I., Hats Yu.S., Konopleva M.V., Godkov M.A., Borisova V.N., Semenenko T.A., Suslov A.P. The comparative estimation of Anti-HBs activity against native and recombinant type HBsAg. *Epidemiologiya i vatsinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*, 2012, no. 2, pp. 76-81. (In Russ.)]
2. Бацких С.Н. Перенесенный гепатит В: разрешившаяся проблема или мнимое благополучие? // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2021. Т. 31, № 1. С. 7-19. [Batskikh S.N. Resolved Hepatitis B: Achieved or Imaginary Wellbeing? *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology*, 2021, Vol. 31, no. 1, pp. 7-19. (In Russ.)]
3. Беляева Т.В. Вирусные гепатиты как инфекции, передающиеся половым путем // Журнал акушерства и женских болезней, 2004. Т. 53. С. 112-113. [Beliaieva T.V. Viral hepatitis as a sexually transmitted infection. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women Diseases*, 2004, Vol. 53, pp. 112-113. (In Russ.)]
4. Бацких С.Н. Гепатит В – знакомый и неизвестный. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024. 160 с. [Batskikh S.N. Hepatitis B: Familiar and Unknown]. Moscow: GEOTAR-Media, 2024. 160 p.

5. Гржибовский А.Н. Выбор статистического критерия для проверки гипотез // Экология человека, 2008. № 11. С. 48-57. [Grijbovski A.M. Choosing a statistical test for hypothesis testing. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology*, 2008, no. 11, pp. 48-57. (In Russ.)]
6. Данилова Е.С. Внутрибольничные инфекции медицинских работников лечебно-профилактических организаций // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова, 2013. № 1. С. 137-144. [Danilova E.S. Nosocomial infections among medical professionals of therapeutic-and-prophylactic organizations. *Rossiyskiy mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova = I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*, 2013, Vol. 1, pp. 137-144. (In Russ.)]
7. Методические указания МУ 3.1.2792-10 «3.1. Профилактика инфекционных болезней. Эпидемиологический надзор за гепатитом В». М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2011. [Электронный ресурс]. Режим доступа: [https://36.rospotrebnadzor.ru/documents/rekdoc1/5683/print\\_page/](https://36.rospotrebnadzor.ru/documents/rekdoc1/5683/print_page/) (дата обращения: 15.09.2025). [Methodological guidelines MU 3.1.2792-10 "3.1. Prevention of infectious diseases. Epidemiological surveillance of hepatitis B"]. Moscow: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor, 2011. [Electronic resource]. Available at: [https://36.rospotrebnadzor.ru/documents/rekdoc1/5683/print\\_page/](https://36.rospotrebnadzor.ru/documents/rekdoc1/5683/print_page/) (date of access: September 15, 2025)].
8. Никитина Г.Ю., Семенов Т.А., Готвянская Т.П., Хахаева И.Б., Коноплева М.В., Николаева О.Г., Ярош Л.В., Кожевникова Л.К., Суслов А.П. Частота выявления маркеров инфицирования вирусами парентеральных гепатитов среди медицинских работников в регионах Российской Федерации с различной интенсивностью эпидемического процесса // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2017. Т. 19, № 2. С. 161-167. [Nikitina G.Yu., Semenenko T.A., Gotvyanskaya T.P., Hahaeva I.B., Konopleva M.V., Nikolaeva O.G., Yarosh L.V., Kozhevnikova L.K., Suslov A.P. THE Prevalence of parenteral hepatitis markers among the medical personnel in the russian federation regions with different intensity of epidemic process. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2017, Vol. 19, no. 2, pp. 161-167. (In Russ.)]
9. Попова О.В., Семенов Т.А., Михайлов М.И. Длительность поствакцинального иммунитета против гепатита В // Мир вирусных гепатитов, 2003. № 12. С. 10-13. [Popova O.V., Semenenko T.A., Mikhailov M.I. The duration of post-vaccination immunity against hepatitis B. *Mir virusnykh gepatitov = World of Viral Hepatitis*, 2003, Vol. 12, pp. 10-13. (In Russ.)]
10. Туполева Т.А. Латентная форма инфекции, вызванная вирусом гепатита В // Гематология и трансфузиология, 2018. Т. 63, № 2. С. 166-173. [Tupoleva T.A. Occult form of infection caused by the hepatitis b virus. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology*, 2018, Vol. 63, no. 2, pp. 166-173. (In Russ.)]
11. ФБУЗ «Центр гигиенического образования населения» Роспотребнадзора. Из истории календаря профилактических прививок в СССР/России [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://cgon.rospotrebnadzor.ru/naseleniyu/vaktsinatsiya/natsionalnyy-kalendar-profilakticheskikh-privivok/iz-istorii-kalendar-ya-profilakticheskikh-privivok-v-sssr-rossii/> (дата обращения: 15.09.25). [Center for Hygienic Education of the population of Rospotrebnadzor. From the history of preventive vaccination in the USSR and Russia [Electronic resource]. Available at: <https://cgon.rospotrebnadzor.ru/naseleniyu/vaktsinatsiya/natsionalnyy-kalendar-profilakticheskikh-privivok/iz-istorii-kalendar-ya-profilakticheskikh-privivok-v-sssr-rossii/> (date of access: September 15, 2025)].
12. Филатов Н.Н., Храпунова И.А., Филиппов В.А. Основные факторы профессионального заражения медицинских работников гемоконтактными инфекциями // Эпидемиология и вакцинопрофилактика, 2005. № 2. С. 41-45. [Filatov N.N., Khrapunova I.A., Filippov V.A., The main factors of occupational infection of medical workers with hemocontact infections. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*, 2005, no. 2, pp. 41-45. (In Russ.)]
13. Широнина Н.Л., Додонов Н.П., Широнина Н.Л., Польская Л.Р. Гепатит В у медицинских работников. Эпидемиологические особенности и методы профилактики // Мир вирусных гепатитов, 2002, № 10. С. 2-6. [Shironina N.L., Dodonov N.P., Shironina N.L., Polskaya L.R. Hepatitis B in medical workers. Epidemiological features and methods of prevention. *Mir virusnykh gepatitov = World of Viral Hepatitis*, 2002, no. 10. pp. 2-6. (In Russ.)]
14. Adugna A., Sinamou D., Bailey T. Getinet M., Haimanot A.B., Amare G.A., Belew H., Hibstu Z., Abebaw D., Fenta A., Getinet M., Abiy D., Ashagre A., Jemal M. Seropositivity of antibodies to hepatitis B nuclear antigen in vaccinated individuals with a negative hepatitis B surface antigen test result aged 5-12 years in northwestern Ethiopia. *Heliyon*, 2024, Vol. 10, no. 21, e40107. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e40107.
15. Alavian S.M., Carman W.F., Jazayeri S.M. HBsAg variants: diagnostic-escape and diagnostic dilemma. *J. Clin. Virol.*, 2013, Vol. 57, no. 3, pp. 201-208.
16. Busch M.P. Should HBV DNA NAT replace HBsAg and/or anti-HBc screening of blood donors? *Transfus. Clin. Biol.*, 2004, Vol. 11, no 1, pp. 26-32.
17. Dyussenbayev A. Age periods of human life. *Adv. Soc. Sci. Res. J.*, 2017, Vol. 4, no. 6, pp. 258-263.
18. Jaroszewicz J., Serrano B., Wursthorn K., Deterding K., Schlue J., Raupach R., Flisiak R., Bock C.-T., Manns M., Wedemeyer H., Cornberg M. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels in the natural history of hepatitis B virus (HBV)-infection: A European perspective. *J. Hepatol.*, 2010, Vol. 52, no. 4, pp. 514-522.

19. Jiang X, Chang L., Yan Y., Wang L. Paradoxical HBsAg and anti-HBs coexistence among Chronic HBV Infections: Causes and Consequences. *Int. J. Biol. Sci.*, 2021, Vol. 17, no. 4, pp. 1125-1137.
20. Lok A.S., Everhart J.E., Di Bisceglie A.M., Kim H.Y., Hussain M., Morgan T.R. Occult and previous hepatitis B virus infection are not associated with hepatocellular carcinoma in United States patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2011, Vol. 54, no. 2, pp. 434-442.
21. Terrault N.A., Lok A.S.F., McMahon B.J., Chang K.M., Hwang J.P., Jonas M.M., Brown R.S. Jr, Bzowej N.H., Wong J.B. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*, 2018, Vol. 67, no. 4, pp. 1560-1599.
22. Yuen M.-F., Chen D.-Sh., Dusheiko G.M., Janssen H.L.A., Lau D.T.Y., Locarnini S.A., Peters M.G., Lai C.-L. Hepatitis B virus infection. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 2018, Vol. 4, 18035. doi: 10.1038/NRDP.2018.35.

---

**Авторы:**

**Магомедова Н.А.** – ассистент кафедры социальной гигиены, организации надзора с курсом лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Махачкала, Республика Дагестан; аспирант кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Authors:**

**Magomedova N.A.**, Assistant Professor, Department of Social Hygiene, Organization of Supervision with a Course in Laboratory Diagnostics, Dagestan State Medical University, Makhachkala, Republic of Dagestan; Postgraduate Student, Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies, Institute of Professional Education, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Костинов М.П.** — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»; заведующий кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Храпунова И.А.** — д.м.н., профессор кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет); ведущий научный сотрудник лаборатории профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

**Линок А.В.** — к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет); научный сотрудник лаборатории эпидемиологического анализа и мониторинга инфекционных заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

**Локтионова М.Н.** — к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет); старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии природно-очаговых инфекций ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

**Соловьева И.Л.** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

**Хамидулина А.А.** — ассистент кафедры педиатрии Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

**Полищук В.Б.** — к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

**Ястребова Н.Е.** — д.м.н., профессор, заведующая лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

**Поддубиков А.А.** — студент Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Kostinov M.P.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Head, Laboratory of Vaccination and Immunotherapy of Allergic Diseases, I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Serums; Head, Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies, Institute of Professional Education, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian

**Khrapunova I.A.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies, Institute of Professional Education, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Leading Researcher, Laboratory for the Prevention of Healthcare-Associated Infections, Central Research Institute of Epidemiology, Rospotrebnadzor, Moscow, Russian Federation

**Linok A.V.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies, Institute of Professional Education, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Researcher, Laboratory of Epidemiological Analysis and Monitoring of Infectious Diseases, I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Serums, Moscow, Russian Federation

**Loktionova M.N.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies, Institute of Professional Education, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Senior Researcher, Laboratory of Epidemiology of Natural Focal Infections, Central Research Institute of Epidemiology, Rospotrebnadzor, Moscow, Russian Federation

**Soloveva I.L.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Pediatrics, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russian Federation

**Khamidulina A.A.**, Assistant Professor, Department of Pediatrics, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russian Federation

**Polishchuk V.B.**, PhD (Medicine), Leading Researcher, Laboratory of Vaccination Prevention and Immunotherapy of Allergic Diseases, I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Serums, Moscow, Russian Federation

**Yastrebova N.E.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Laboratory of Vaccination Prevention and Immunotherapy of Allergic Diseases, I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Serums, Moscow, Russian Federation

**Poddubikov A.A.**, Student, N. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

## ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ ВО ФРАКЦИЯХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА, ИЗОЛИРОВАННЫХ С ПОМОЩЬЮ ПРОТИВОТОЧНОГО ЦЕНТРИФУГИРОВАНИЯ В ЭЛЮТРИАТОРНОМ РОТОРЕ

Дударев А.Н., Непша Т.А., Городецкая А.Ю., Усынин И.Ф.

Научно-исследовательский институт биохимии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», г. Новосибирск, Россия

**Резюме.** По своему клеточному составу красный костный мозг состоит из чрезвычайно гетерогенной популяции клеток, включающей стволовые клетки, клетки ретикулярной стромы и клетки пяти кроветворных ростков. Для клеточной терапии и экспериментальных исследований актуальной задачей является получение клеточных фракций костного мозга, обогащенных определенным типом клеток. В данной работе мы исследовали уровень экспрессии мРНК генов цитокинов во фракциях клеток костного мозга, изолированных с помощью противоточного центрифугирования в элютриаторном роторе. Фракционирование клеток выполняли при скорости вращения ротора 2500 об/мин. Отбирали шесть клеточных фракций (Ф): Ф-1 при скорости потока буфера 12 мл/мин, Ф-2 – 15 мл/мин, Ф-3 – 19 мл/мин, Ф-4 – 23 мл/мин, Ф-5 – 50 мл/мин, Ф-6 – собирали после остановки вращения ротора. Цитоморфологический анализ полученных фракций показал, что из общей популяции клеток в «легкой» фракции Ф-1 концентрируется 80% эритроцитов и 40% лимфоцитов, в Ф-2 – 44% лимфоцитов, 50% – полихроматофильных и 51% – оксифильных нормоцитов, в Ф-3 и Ф-4 – 70% нейтрофилов и 40% – эозинофильных гранулоцитов, в Ф-6 – 64% макрофагов, 95% – мегакариоцитов, 35% – ретикулярных и 62% – тучных клеток. Бластные клетки разных ростков кроветворения обнаружены преимущественно в Ф-5. С помощью RT-PCR максимальная экспрессия генов фактора стволовых клеток (*Scf*) и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (*Gm-csf*) выявлена в «тяжелой» фракции Ф-6, фактора некроза опухолей (*Tnfa*) и эритропоэтина (*Epo*) – в Ф-4, Ф-5 и Ф-6, макрофагального колониестимулирующего фактора (*M-csf*) – в Ф-3 и Ф-4. Таким образом, данный метод позволяет эффективно отделить «легкие» фракции лимфоцитов и эритроцитов от основной массы клеток костного мозга, что может быть использовано при аллогенной трансплантации клеток костного мозга для снижения риска развития острой реакции «трансплантат против хозяина». Другим важным преимуществом метода является возможность получить фракции «тяжелых» клеток, обладающих регенеративным потенциалом, с целью их использования в клеточной терапии для стимуляции восстановительных процессов в органах и тканях.

**Ключевые слова:** костный мозг, противоточное центрифугирование, цитокины, экспрессия генов, мРНК, RT-PCR

### Адрес для переписки:

Усынин Иван Федорович  
Научно-исследовательский институт биохимии  
630060, Россия, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2.  
Тел.: 8 (383) 274-94-17.  
E-mail: ivan.usynin@frcftm.ru

### Address for correspondence:

Ivan F. Usynin  
Research Institute of Biochemistry  
2 Timakov St  
Novosibirsk  
630060 Russian Federation  
Phone: +7 (383) 274-94-17.  
E-mail: ivan.usynin@frcftm.ru

### Образец цитирования:

А.Н. Дударев, Т.А. Непша, А.Ю. Городецкая, И.Ф. Усынин «Экспрессия генов цитокинов во фракциях клеток костного мозга, изолированных с помощью противоточного центрифугирования в элютриаторном роторе» // Медицинская иммунология, 2026. Т. 28, № 1. С. 109-116.  
doi: 10.15789/1563-0625-CGE-3211

© Дударев А.Н. и соавт., 2026  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### For citation:

A.N. Dudarev, T.A. Nepsha, A.Yu. Gorodetskaya, I.F. Usynin  
“Cytokine gene expression in bone marrow cell fractions  
isolated by counterflow centrifugal elutriation”, *Medical  
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2026,  
Vol. 28, no. 1, pp. 109-116.  
doi: 10.15789/1563-0625-CGE-3211

© Dudarev A.N. et al., 2026  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License  
DOI: 10.15789/1563-0625-CGE-3211

# CYTOKINE GENE EXPRESSION IN BONE MARROW CELL FRACTIONS ISOLATED BY COUNTERFLOW CENTRIFUGAL ELUTRIATION

Dudarev A.N., Nepsha T.A., Gorodetskaya A.Yu., Usynin I.F.

Research Institute of Biochemistry, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russian Federation

**Abstract.** Cellular contents of red bone marrow is presented by an extremely heterogeneous cell population including stem cells, reticular cells, and differentiating cells of five hematopoietic lineages. The current task for cell therapy and experimental studies is to obtain cell fractions of bone marrow enriched with a certain type of cells. In this paper we investigated the level of cytokine mRNA expression in bone marrow cell fractions isolated by counterflow centrifugation in an elutriator rotor. The marrow cell fractions were isolated at a rotor speed of 2500 rpm. Six cell fractions (F-1 to F-6) were collected: F-1, at a buffer flow rate of 12 mL/min; F-2, at 15 mL/min; F-3, at 19 mL/min; F-4, at 23 mL/min; F-5, at 50 mL/min. Fraction 6 was collected after stopping the rotation. Cytomorphological analysis of the fractions showed that erythrocytes (80%) and lymphocytes (40%) are collected in the “light” fraction F-1, lymphocytes (44%), polychromatophilic (50%) and oxyphilic (51%) normocytes – in F-2, neutrophils (70%) and eosinophilic granulocytes (40%) – in F-3 and F-4, macrophages (64%), megakaryocytes (95%), reticular (35%) and mast cells (62%) – in F-6. Blast cells of different hematopoietic lineages were detected mainly in F-5. Using RT-PCR, the maximum gene expression of the stem cell factor (*Scf*) and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (*Gm-csf*) was detected in the “heavy” fraction F-6, gene expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  (*Tnf $\alpha$* ) and erythropoietin (*Epo*) – in F-4, F-5 and F-6, and gene expression of macrophage colony-stimulating factor (*M-csf*) – in F-3 and F-4. Thus, this method allows to separate the “light” fractions of lymphocytes and erythrocytes from the bulk of bone marrow cells, which can be used in allogeneic bone marrow cell transplantation to reduce the risk of acute graft-versus-host disease. Another important advantage of the method is the ability to obtain fractions of “heavy” cells with high regenerative potential in order to use them in cell therapy in order to stimulate regenerative processes in organs and tissues.

**Keywords:** bone marrow, counterflow centrifugation, mRNA, cytokines, gene expression, RT-PCR

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки Российской Федерации (номер темы 125030403171-3) с использованием оборудования ЦКП «Спектрометрические измерения» и ЦКП «Протеомный анализ», ФИЦ ФТМ (Новосибирск, Россия).

## Введение

Красный костный мозг (КМ) является центральным органом кроветворения и иммунной системы [17]. По своему клеточному составу он состоит из чрезвычайно гетерогенной популяции клеток, включающей стволовые клетки, клетки ретикулярной стромы и клетки пяти кроветворных ростков – эритроцитарного, гранулоцитарного, лимфоцитарного, моноцитарного и мегакариоцитарного. Для клеточной терапии и экспериментальных исследований актуальной задачей является получение клеточных фракций КМ, обогащенных определенным типом клеток. Существующие методы фракционирования клеток основаны на различиях клеток по размерам, плавучей плотности, адгезивным свойствам, спектральным свойствам внутриклеточных струк-

тур и специфическим антигенам на поверхности клеток. Одним из недостатков перечисленных методов является тот факт, что сам процесс фракционирования может оказывать существенное влияние на функциональные свойства изолированных клеток, что ограничивает область их последующего использования.

В 50-х годах прошлого столетия Р.Е. Lindahl [14] впервые предложил принцип фракционирования клеток с помощью противоточного центрифугирования, основанный на том, что разделение клеток происходит в специально сконструированной камере, в которой на клетки действует центробежная сила и направленная в противоположном направлении сила со стороны потока жидкости. Благодаря разработке для этих целей специальных элютриаторных роторов, данный метод позволяет разделить клетки и частицы, имеющие диаметр от 2 до 50 мкм [7]. Основным преимуществом данного метода является возможность быстро фракционировать гетерогенные популяции клеток, которые в течение всей процедуры находятся в наиболее оптимальной питательной среде, что позволяет сохранить

высокую жизнеспособность полученных субпопуляций клеток.

В настоящее время метод противоточного центрифугирования успешно используется для изолирования моноклеарных клеток из периферической крови человека с целью их применения в клеточной терапии после трансформации в функционально полноценные дендритные клетки [20]. Использование для этих целей иммуномагнитного фракционирования считается менее производительным и более дорогостоящим методом [18]. Использование элютриаторного ротора показало высокую эффективность при изолировании из печени резидентных макрофагов и эндотелиальных клеток [19]. Продемонстрирована возможность получения из КМ субпопуляции стволовых клеток, способные дифференцироваться в инсулин-продуцирующие клетки [12]. По сравнению с фракционированием клеток в градиенте Ficoll-Нураque, данный метод позволяет выделить из крови жизнеспособные и функционально активные популяции лимфоцитов и гранулоцитов [13]. В целом, несмотря на широкое использование противоточного центрифугирования для получения однородных клеточных суспензий, в литературе имеются лишь единичные сообщения об использовании данного метода для фракционирования клеток КМ [9, 11].

**Цель работы** — с помощью RT-PCR исследовать уровень экспрессии генов цитокинов во фракциях клеток КМ, полученных с помощью противоточного центрифугирования в элютриаторном роторе.

## Материалы и методы

### Изолирование клеток КМ

Клетки КМ выделяли в стерильных условиях из диафизов бедренных и берцовых костей крыс линии Wistar массой 200–250 г путем промывания питательной средой RPMI-1640, содержащей 10% эмбриональной сыворотки теленка [2].

### Выделение фракций клеток КМ

Для получения фракций клеток КМ использовали метод противоточного центрифугирования в камере Сандерсона элютриаторного ротора JE-5.0 центрифуги Avanti J-26XP (Beckman Coulter, США). Свежевыделенную суспензию клеток ( $180\text{--}230 \times 10^6$  клеток) разводили в 15 мл фосфатно-солевого буферного раствора (pH 7,4) без ионов кальция и магния (PBS), содержащего 0,1% глюкозы. С помощью шприца суспензию клеток медленно вводили в проточную систему ротора при скорости потока буфера 6 мл/мин и вращении ротора со скоростью 2500 об/мин. Не прерывая вращение ротора (2500 об/мин), но увеличивая скорость потока буфера, собирали шесть фракций (Ф-1–Ф-6) в объеме по 180 мл каждая: Ф-1 при скорости потока буфера 12 мл/мин, Ф-2 —

15 мл/мин, Ф-3 — 19 мл/мин, Ф-4 — 23 мл/мин, Ф-5 — 50 мл/мин, Ф-6 собирали после остановки вращения ротора. Температуру ротора и буфера в течение центрифугирования поддерживали около 10 °С. Полученные фракции клеток осаждали в центрифуге Eppendorf 5702 в течение 10 мин: Ф-1 при скорости 3000 об/мин, а остальные фракции (Ф-2–Ф-6) — при 2500 об/мин.

### Цитоморфологические исследования

Для идентификации разных типов клеток готовили мазки клеток и окрашивали по методу Романовского–Гимзы [2]. Учитывая морфологические особенности некоторых типов клеток КМ крыс, проводили дифференциальный анализ клеточного состава культивируемых клеток в соответствии с рекомендациями Боллигера [5]. Для составления миелограммы подсчитывали не менее 1000 клеток с каждого мазка и вычисляли содержание каждого типа клеток в процентах. Идентификацию клеток проводили с помощью светового микроскопа Axiovert 40 CFL Zeiss (Германия), используя увеличение  $\times 1000$ .

### Выделение РНК и проведение реакции обратной транскрипции

Суммарную РНК выделяли из клеток КМ с использованием реагента «Ли́ра» (ООО «Биолабмикс», Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Концентрацию РНК определяли с помощью спектрофотометра NanoPhotometer P360 (Implen, Германия). Для анализа использовали образцы, у которых отношение OD260/OD280 было выше 1,8. РНК обрабатывали ДНКазой согласно протоколу (Thermo Scientific, США). Синтез кДНК проводили методом обратной транскрипции в 20 мкл с использованием набора реактивов OT M-MuLV RN kit (ООО «Биолабмикс», Россия) в соответствии с рекомендациями производителя.

### ПЦР в режиме реального времени (RT-PCR)

Для проведения RT-PCR использовали готовую смесь BioMaster HS-qPCR SYBR Blue (2 $\times$ ) (BiolabMix, Россия) и смесь специфических прямых и обратных праймеров (табл. 1) (ООО «Биосет»), подобранных с использованием программного обеспечения Primer-BLAST (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>). RT-PCR проводили в амплификаторе LightCycler 96 (RocheDiagnostic, Германия). Полученные данные нормировались к уровню гена *Actb* и рассчитывались в относительных единицах по отношению к содержанию мРНК изучаемого гена методом  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  программного обеспечения LightCycler 96.

Статистическая обработка данных выполнена в программе SigmaPlot 12.5. Результаты представлены как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение 8 независимых экспериментов. Различия между выборками оценивали с помощью непара-

метрического U-критерия Манна–Уитни и считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Согласно номограмме к элютриаторному ротору [7], используемые нами условия центрифугирования и скорости потока буфера, позволяют получить фракции, обогащенные клетками разных размеров: в Ф-1 собираются клетки с диаметром менее 7 мкм, в Ф-2 с диаметром от 7 до 8 мкм, в Ф-3 – от 8 до 9 мкм, в Ф-4 – от 9 до 10 мкм, в Ф-5 – от 10 до 15 мкм и в Ф-6 – с диаметром более 15 мкм.

Подсчет клеток во фракциях показал, что наибольшее количество клеток содержали Ф-1 ( $39,7 \pm 2,9\%$ ) и Ф-3 ( $21,2 \pm 2,7\%$ ). Наименьшее количество клеток содержали Ф-5 ( $9,3 \pm 1,6\%$ ) и Ф-6 ( $1,9 \pm 0,3\%$ ). В Ф-2 и Ф-4 содержалось  $11,1 \pm 1,0$  и  $16,7 \pm 1,9\%$  клеток соответственно. В целом суммарный выход клеток после центрифугирования составлял не менее 85%.

Цитоморфологический анализ выявил существенные различия между изолированными фракциями по содержанию разных типов клеток (табл. 2). Фракция Ф-1 содержала безъядерные и наиболее мелкие («легкие») клетки с диаметром  $\leq 7$  мкм. Они были представлены преимущественно зрелыми клетками эритроидного ряда. В данной фракции концентрировались более 80% всех эритроцитов и ретикулоцитов, а также около 40% лимфоцитов. Кроме того, в ней выявлены оксифильные нормоциты (21%), небольшое количество полихроматофильных нормоцитов (7%), а также малые и средние лимфоциты (5%).

В Ф-2, по сравнению с Ф-1, было значительно выше содержание полихроматофильных (50%) и оксифильных (51%) нормоцитов, а также лимфобластов и пролимфоцитов (43%). По содержанию лимфоцитов (44%) данная фракция практически не отличалась от Ф-1 (табл. 2).

В Ф-3 и Ф-4 концентрировалось наибольшее количество нейтрофилов (40%). Доля эозинофильных гранулоцитов в Ф-4 (38%) и в Ф-5 (45%) была выше в 8-10 раз по сравнению с Ф-3 (4%). Бластные клетки разных ростков кроветворения (эритробласт, проэритробласт, миелобласт, промиелоцит, монобласт, промоноцит) выявлены преимущественно в Ф-5. Особенностью самой «тяжелой» фракции Ф-6 является высокая концентрация в этой фракции макрофагов (64%) и мегакариоцитов (95%), а также ретикулярных (35%) и тучных клеток (62%) (табл. 2).

Подобные результаты получены при фракционировании клеток КМ человека [9]. Авторы разделили исходную суспензию клеток на 16 фракций, которые по своим характеристикам были объединены в три фракции: малые лимфоцитарные клетки, ядросодержащие эритроидные клетки среднего размера и крупные клетки миелоидного ряда. По мнению авторов, благодаря большому размеру пролиферирующих нормобластов и комитированных клеток-предшественников данный метод позволяет эффективно отделить малые лимфоцитарные клетки от клеток эритроидных (BFU-E) и миелоидных ростков (CFU-GM) [9]. Культивирование клеточных фракций КМ кошек позволило продемонстрировать, что фракции мелкокоразмерных («легких») клеток содержат эритроидные колонии, а более крупные («тяжелые») фракции клеток – миелоидные колонии. Предполагается, что мононуклеарные клетки, обнаруженные во фракции мелкокоразмерных клеток, представляют собой более раннюю и примитивную популяцию гемопоэтических клеток, требующую более длительного времени культивирования для полного развития колонии [11].

Как известно, функциональной особенностью ткани КМ является высокая пролиферативная активность клеток всех кроветворных ростков. Регуляция этого процесса находится

ТАБЛИЦА 1. ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ПРАЙМЕРОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ

TABLE 1. PRIMER SEQUENCES FOR ANALYSIS OF GENE EXPRESSION

Ген Gene	Праймеры Primers	
	Прямой (5'-3') Forward (5'-3')	Обратный (5'-3') Reverse (5'-3')
<i>Epo</i>	AAAGAATGAAGGTGGAAGAACAGG	CGAAGCAGTGAAGTGAGGCTA
<i>Scf</i>	GGCTTTGCTTTTGGAGCCTT	ACACCTCTTGAAACTCTCTCTCT
<i>Gm-csf</i>	GTGCTCTGGAGAACGAAAAGAAC	GCGCCATTGAGTTTGGTGAG
<i>M-csf</i>	AGTGAGGGATTTTTGACCCAG	AGATGAACCATCCGCTCTTCTC
<i>Tnfa</i>	GCGTGTTTCATCCGTTCTCTACC	TACTTCAGCGTCTCGTGTGTTTCT
<i>Nup153</i>	ATCCCCTGCTTTGCACTGTCAGC	GCCCCACCATATGTTGTTTTGCC
<i>Actb</i>	AGGGAAATCGTGCGTGACAT	CCATACCCAGGAAGGAAGGC

**ТАБЛИЦА 2. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА МЕЖДУ ФРАКЦИЯМИ КЛЕТОК, ИЗОЛИРОВАННЫХ С ПОМОЩЬЮ ПРОТИВОТОЧНОГО ЦЕНТРИФУГИРОВАНИЯ В ЭЛЮТРИАТОРНОМ РОТОРЕ**

TABLE 2. DISTRIBUTION OF BONE MARROW CELLS BETWEEN FRACTIONS ISOLATED BY COUNTERFLOW CENTRIFUGATION IN ELUTRIATOR ROTOR

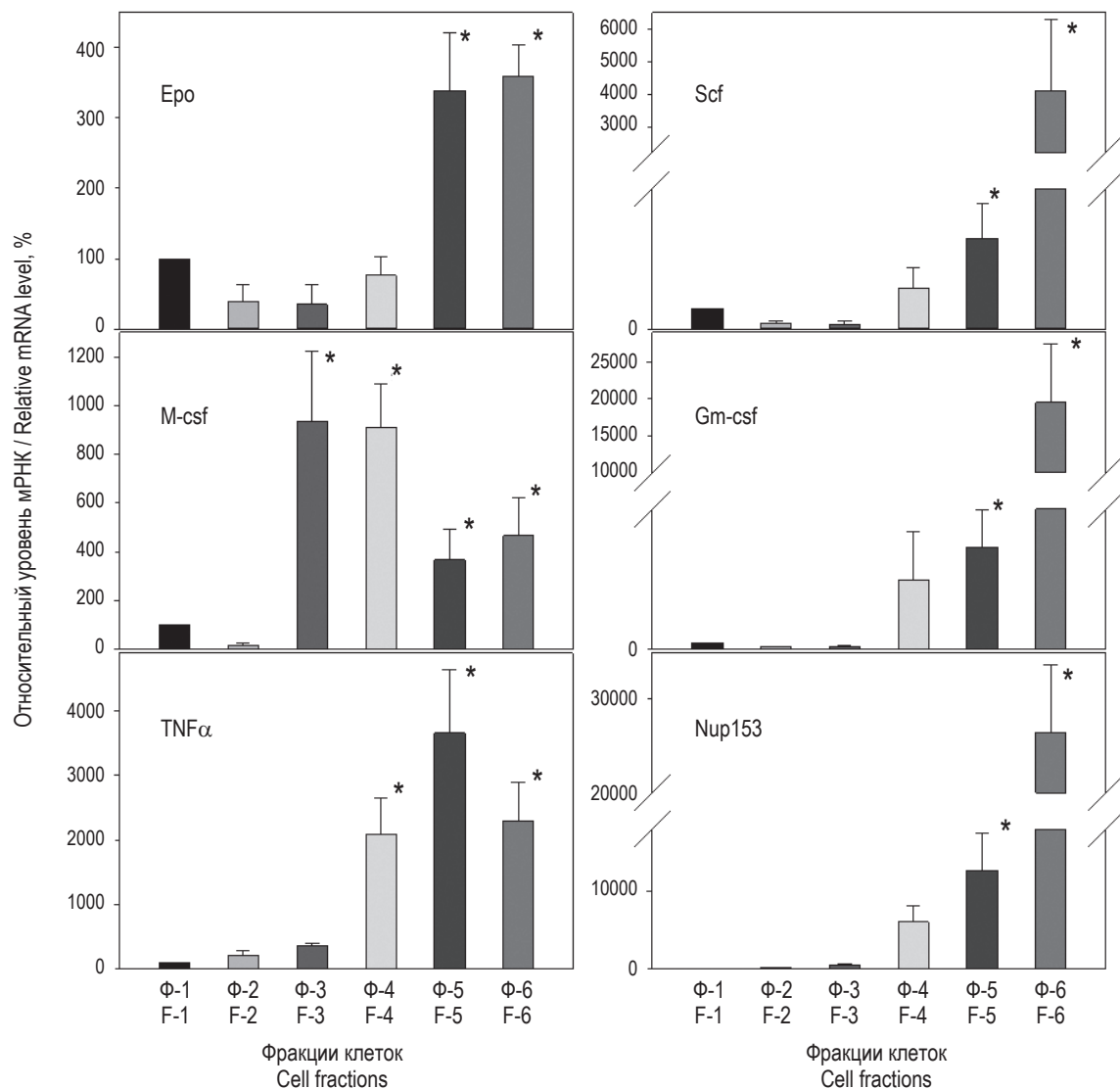
Клеточные элементы Cell types	Количество клеточных элементов во фракции, % Number of cells in the fraction, %					
	Ф-1 / F-1	Ф-2 / F-2	Ф-3 / F-3	Ф-4 / F-4	Ф-5 / F-5	Ф-6 / F-6
<b>Эритробласты</b> Erythroblasts	0,0±0,0	0,0±0,0	21,6±4,1	16,3±1,6	53,5±6,0	8,6±3,1
<b>Проэритробласты</b> Proerythroblasts	0,0±0,0	17,6±6,5	17,4±3,8	25,1±7,9	35,2±9,3	4,7±2,3
<b>Базофильные нормоциты</b> Basophilic normocytes	0,0±0,0	16,0±7,0	23,4±2,8	17,9±8,2	17,1±6,5	25,6±10,1
<b>Полихроматофильные нормоциты</b> Polychromatophilic normocytes	7,2±0,9	49,7±10,2	16,4±3,7	3,3±1,3	8,9±2,7	14,5±2,3
<b>Оксифильные нормоциты</b> Oxyphilic normocytes	21,0±8,1	50,7±6,1	6,4±1,9	1,5±0,7	4,6±1,4	15,9±2,4
<b>Эритроциты и ретикулоциты</b> Erythrocytes and reticulocytes	83,9±3,7	8,1±2,3	2,5±0,6	0,5±0,1	1,4±0,6	3,7±0,5
<b>Миелобласты и промиелоциты</b> Myeloblasts and promyelocytes	0,0±0,0	1,1±0,2	8,1±0,3	14,2±6,1	61,0±3,5	15,6±6,6
<b>Миелоциты и метамиелоциты</b> Myelocytes and metamyelocytes	0,0±0,0	1,0±0,1	22,3±8,2	20,4±6,9	37,0±6,3	19,4±4,8
<b>Нейтрофилы</b> Neutrophils	0,0±0,0	2,4±0,5	32,5±6,3	37,7±1,9	13,4±1,6	14,0±4,0
<b>Эозинофильные гранулоциты</b> Eosinophilic granulocytes	0,0±0,0	0,0±0,0	4,4±0,9	38,7±7,5	45,6±12,7	11,3±1,9
<b>Тучные клетки</b> Mast cells	0,0±0,0	0,0±0,0	2,9±0,7	4,5±0,8	31,0±6,5	61,5±10,0
<b>Монобласты и промоноциты</b> Monoblasts and promonocytes	0,0±0,0	12,3±4,5	17,3±0,7	19,9±2,7	27,3±4,3	23,2±4,1
<b>Моноциты</b> Monocytes	0,0±0,0	21,6±4,7	33,0±6,0	14,4±2,8	14,3±2,3	16,6±4,1
<b>Макрофаги</b> Macrophages	0,0±0,0	7,3±0,7	5,2±1,8	6,8±2,7	16,6±4,0	64,1±2,0
<b>Лимфобласты и пролимфоциты</b> Lymphoblasts and prolymphocytes	5,0±0,3	43,3±12,4	29,6±14,0	7,4±2,4	9,6±4,0	5,1±0,9
<b>Лимфоциты</b> Lymphocytes	40,1±3,4	44,3±10,3	6,7±2,2	3,9±1,7	2,1±0,4	3,0±0,5
<b>Плазматические клетки</b> Plasma cells	0,0±0,0	0,0±0,0	38,9±6,1	18,4±4,3	27,4±6,1	15,3±3,2
<b>Мегакариоциты</b> Megakaryocytes	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	4,5±2,4	95,5±9,9
<b>Ретикулярные клетки</b> Reticular cells	0,0±0,0	10,3±4,7	4,0±1,4	18,2±3,6	39,7±14,7	28,4±8,0

**Примечание.** Данные представлены в процентах от суммарного количества данного типа клеток, принятого за 100%.

Note. Data are presented as a percentage of the total number of this cell type, taken as 100%.

под контролем широкого спектра факторов, среди которых наиболее изученными являются гемопоэтические факторы роста [1]. Учитывая значительные различия, обнаруженные между изолированными фракциями по клеточному со-

ставу, нами было проведено их сравнение по экспрессии генов ключевых цитокинов, участвующих в регуляции кроветворения в КМ. Для этого в свежeweделенных фракциях клеток с помощью RT-PCR (табл. 1) оценивали уровень экспрессии



**Рисунок 1. Экспрессия генов цитокинов во фракциях клеток КМ, изолированных с помощью противоточного центрифугирования в элютриаторном роторе**

Примечание. Результаты представлены в процентах от уровня экспрессии гена во фракции Ф-1, принятого за 100%. \* –  $p < 0,05$  по сравнению с Ф-1.

Figure 1. Cytokine gene expression in fractions of bone marrow cells isolated by counterflow centrifugation in an elutriator rotor

Note. Results are presented as a percentage of the gene expression level in the F-1 fraction, taken as 100%. \* ,  $p < 0.05$  as compared to F-1.

матричной РНК (мРНК) фактора стволовых клеток (SCF), эритропоэтина (Еро), макрофагально-колониестимулирующего фактора (M-CSF), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) и фактора некроза опухолей (TNFα). Главными источниками этих цитокинов в КМ являются макрофаги, эндотелиальные клетки, лимфоциты и клетки стромы.

Учитывая высокую степень гетерогенности КМ по клеточному составу, на начальных этапах работы в качестве референсных генов мы использовали ген актина (*Actb*) и ген гипоксантин-

гуанинфосфорибозилтрансферазы (*Hprt1*). Однако из-за отсутствия значимых различий между фракциями по уровню экспрессии этих генов все результаты рассчитаны на основе *Actb*. Наименьший уровень экспрессии всех целевых генов, относительно референсного гена, обнаружен во фракции Ф-1, что можно объяснить содержанием в данной фракции большого количества безъядерных клеток (эритроцитов) (табл. 2). Учитывая данный факт, все результаты, представленные на рисунке 1, для наглядности выражены в % относительно уровня экспрессии генов в Ф-1, принятого за 100%.

Наибольший уровень экспрессии гена, кодирующего цитокин  $TNF\alpha$ , выявлен в «тяжелых» фракциях (Ф-4, Ф-5 и Ф-6). Так, в Ф-5 и Ф-6 этот показатель был в 20-30 раз выше, чем в Ф-1 ( $p < 0,05$ ) (рис. 1). Подобные, хотя и менее выраженные, различия между фракциями обнаружены для гена *Epo*. Максимальная экспрессия генов *Scf* и *Gm-csf* выявлена в Ф-6 (рис. 1). В отличие от перечисленных выше генов, максимальный уровень экспрессии гена *M-csf* обнаружен во фракциях Ф-3 и Ф-4, что, вероятно, связано с высоким содержанием в этих фракциях нейтрофилов (табл. 2), активно продуцирующих данный цитокин [6].

В качестве гена, связанного с синтезом структурных белков клетки, нами была исследована экспрессия нуклеопорина (*Nup153*). Данный белок входит в состав комплекса ядерной поры, которая участвует в контроле транспорта молекул между ядром и цитоплазмой. Известно, что NUP153 участвует в транспорте мРНК и его экспрессия зависит от фаз клеточного цикла [8]. Максимальный уровень экспрессии гена нуклеопорина так же, как и цитокинов, нами выявлен во фракциях «тяжелых» клеток (Ф-6) (рис. 1). Обнаруженный факт, вероятно, связан с высокой метаболической активностью этих клеток, основной функциональной ролью которых является синтез и секреция регуляторных цитокинов. В целом, хотя паттерны экспрессии исследованных генов во фракциях клеток не совпадали, наиболее высокий их уровень обнаружен в «тяжелых» фракциях клеток, обогащенных макрофагами, мегакариоцитами, ретикулярными и тучными клетками.

## Заключение

Использование противоточного центрифугирования для фракционирования клеток КМ позволяет эффективно отделить «легкую» фракцию лимфоцитов и эритроцитов от основной массы клеток КМ. Данный метод может быть использован при аллогенной трансплантации клеток КМ для снижения риска развития острой реакции «трансплантат против хозяина», связанной с иммунологическим конфликтом между донорскими лимфоцитами и клетками реципиента [10]. Другим важным преимуществом метода является возможность получить фракции «тяжелых» клеток с высокой экспрессией генов цитокинов, обладающих регуляторным действием на клетки не только КМ, но и других органов и тканей. Известно, что  $TNF\alpha$  оказывает регуляторное действие на клеточный цикл в гепатоцитах и ускоряет регенерацию печени [15], GM-CSF стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток [4], *Epo* оказывает прямое нейропротекторное действие [3], а подкожное введение мышам с инфарктом миокарда SCF повышает их выживаемость и стимулирует регенерацию миокарда [16]. С учетом полученных результатов, авторами планируется проведение экспериментов на совместных культурах фракций клеток КМ с различными типами клеток (гепатоциты, фибробласты, нервные клетки и др.). Данный подход позволит выявить фракции клеток КМ с наиболее выраженным регенеративным потенциалом с целью их использования в клеточной терапии для стимуляции восстановительных процессов в органах и тканях.

## Список литературы / References

1. Владимирская Е.Б. Нормальное кроветворение и его регуляция // Клиническая онкогематология, 2015. Т. 8, № 2. С. 109-119. [Vladimirsky E.B. Normal hematopoiesis and its regulation. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology*, 2015, Vol. 8, no. 2, pp. 109-119. (In Russ.)]
2. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Шахов В.П. Методы культуры ткани в гематологии. Томск: Изд-во ТГУ, 1992. 272 с. [Goldberg E.D., Dygai A.M., Shakhov V.P. Methods of tissue culture in hematology]. Tomsk: Tomsk State University, 1992. 272 p.
3. Кладова И.В., Кивва В.Н., Хрипун А.В., Черникова И.В., Страхова Н.Б., Антипова Н.В., Белобородова Т.П., Воробьев И.Ю. Нейропротективные эффекты эритропоэтина: возможности, перспективы и реальность // Медицинский вестник юга России, 2014. № 3. С. 28-35. [Kladova I.V., Kivva V.N., Khripoun A.V., Chernikova I.V., Strahova N.B., Antipova N.V., Beloborodova T.P., Vorobyov I.Yu. Neuroprotective effects of erythropoietin: opportunities, prospects and reality (review). *Meditinskii vestnik yuga Rossii = Medical Herald of the South of Russia*, 2014, no. 3, pp. 28-35. (In Russ.)]
4. Маслов Л.Н., Сазонова С.И. Использование цитокинов для стимуляции неоангиогенеза и регенерации сердца // Экспериментальная и клиническая фармакология, 2006. № 5. С. 70-76. [Maslov L.N., Sazonova S.I. Using cytokines to stimulate neoangiogenesis and cardiac regeneration. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*, 2006, no. 5, pp. 70-76. (In Russ.)]
5. Bolliger A.P. Cytologic evaluation of bone marrow in rats: indications, methods, and normal morphology. *Vet. Clin. Pathol.*, 2004, Vol. 33, no. 2, pp. 58-67.
6. Braza M.S., Conde P., Garcia M., Cortegano I., Brahmachary M., Pothula V.F., Fay F., Boros P., Werner S.A., Ginhoux F., Mulder W.J.M., Ochando J. Neutrophil derived CSF1 induces macrophage polarization and promotes transplantation tolerance. *Am. J. Transplant.*, 2018, Vol. 18, no. 5, pp. 1247-1255.

7. Centrifugal elutriation. In: Burdon R.H., van Knippenberg P.H., Sharpe P.T. (eds.). *Methods of cell separation. Laboratory techniques in biochemistry and molecular biology*. Elsevier, 1988, pp. 91-106.
8. Chakraborty P., Wang Y., Wei J.H., van Deursen J., Yu H., Malureanu L., Dasso M., Forbes D.J., Levy D.E., Seemann J., Fontoura B.M.A. Nucleoporin levels regulate cell cycle progression and phase-specific gene expression. *Dev. Cell*, 2008, Vol. 15, pp. 657-667.
9. de Witte T., Plas A., Koekman E., Blankenburg G., Salden M., Wessels J., Haanen C. Separation of human bone marrow by counterflow centrifugation monitored by DNA-flowcytometry. *Br. J. Haematol.*, 1984, Vol. 58, no. 2, pp. 249-258.
10. de Witte T., Hoogenhout J., de Pauw B., Holdrinet R., Janssen J., Wessels J., van Daal W., Hustinx T., Haanen C. Depletion of donor lymphocytes by counterflow centrifugation successfully prevents acute graft-versus-host disease in matched allogeneic marrow transplantation. *Blood*, 1986, Vol. 67, no. 5, pp. 1302-1308.
11. Gengozian N., Legendre A.M. Separation of feline bone marrow cells by counterflow centrifugal elutriation. Identification and isolation of presumptive early and late myeloid/erythroid progenitors. *Transplantation*, 1995, Vol. 60, no. 8, pp. 836-841.
12. Goldenberg-Cohen N., Iskovich S., Askenasy N. Bone marrow homing enriches stem cells responsible for neogenesis of insulin-producing cells, while radiation decreases homing efficiency. *Stem Cells Dev.*, 2015, Vol. 24, no. 19, pp. 2297-2306.
13. Khansari N., Beauclair K., Gustad T. Separation of bovine lymphocytes and granulocytes from blood by use of elutriation. *Am. J. Vet. Res.*, 1989, Vol. 50, no. 8, pp. 1263-1265.
14. Lindahl P.E. Principle of a counter-streaming centrifuge for the separation of particles of different sizes. *Nature*, 1948, Vol. 161, pp. 648-650.
15. Michalopoulos G.K. Principles of liver regeneration and growth homeostasis. *Compr. Physiol.*, 2013, Vol. 3, no. 1, pp. 485-513.
16. Orlic D., Kajstura J., Chimenti S., Limana F., Jakoniuk I., Quaini F., Nadal-Ginard B., Bodine D.M., Leri A., Anversa P. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2001, Vol. 98, no. 18, pp. 10344-10349.
17. Schirrmacher, V. Bone Marrow: The Central Immune System. *Immuno*, 2023, Vol. 3, no. 3, pp. 289-329.
18. Stroncek D.F., Fellowes V., Pham C., Khuu H., Fowler D.H., Wood L.V., Sabatino M. Counter-flow elutriation of clinical peripheral blood mononuclear cell concentrates for the production of dendritic and T cell therapies. *J. Transl. Med.*, 2014, Vol. 12, 241. doi: 10.1186/s12967-014-0241-y.
19. Usynin I., Frevert U., Klotz C. Malaria circumsporozoite protein inhibits respiratory burst in Kupffer cells. *Cell Microbiol.*, 2007, Vol. 9, no. 11, pp. 2610-2628.
20. Zahorchak A.F., DeRiggi M.L., Muzzio J.L., Sutherland V., Humar A., Lakkis F.G., Hsu Y.S., Thomson A.W. Manufacturing and validation of Good Manufacturing Practice-compliant regulatory dendritic cells for infusion into organ transplant recipients. *Cytotherapy*, 2023, Vol. 25, no. 4, pp. 432-441.

**Авторы:**

Дударев А.Н. — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории механизмов межклеточных взаимодействий, Научно-исследовательский институт биохимии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», г. Новосибирск, Россия

Непша Т.А. — научный сотрудник лаборатории механизмов межклеточных взаимодействий, Научно-исследовательский институт биохимии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», г. Новосибирск, Россия

Городецкая А.Ю. — научный сотрудник лаборатории механизмов межклеточных взаимодействий, Научно-исследовательский институт биохимии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», г. Новосибирск, Россия

Усынин И.Ф. — д.б.н., заведующий лабораторией механизмов межклеточных взаимодействий, Научно-исследовательский институт биохимии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», г. Новосибирск, Россия

**Authors:**

Dudarev A.N., PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Mechanisms of Intercellular Communication, Research Institute of Biochemistry, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russian Federation

Nepsha T.A., Researcher, Laboratory of Mechanisms of Intercellular Communication, Research Institute of Biochemistry, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russian Federation

Gorodetskaya A.Yu., Researcher, Laboratory of Mechanisms of Intercellular Communication, Research Institute of Biochemistry, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russian Federation

Usynin I.F., PhD, MD (Biology), Head, Laboratory of Mechanisms of Intercellular Communication, Research Institute of Biochemistry, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russian Federation

Поступила 14.03.2025

Отправлена на доработку 15.03.2025

Принята к печати 25.06.2025

Received 14.03.2025

Revision received 15.03.2025

Accepted 25.06.2025

## ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕЙКОЦИТАРНЫХ ФИЛЬТРОВ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ЦИТОКИН- ИНДУЦИРОВАННЫХ КИЛЛЕРОВ

Гельм Ю.В.<sup>1</sup>, Гривцова Л.Ю.<sup>1</sup>, Саяпина Е.В.<sup>1</sup>, Семенова Н.С.<sup>1</sup>,  
Мушкарина Т.Ю.<sup>1</sup>, Иванов С.А.<sup>1,2</sup>, Каприн А.Д.<sup>2,3,4</sup>

<sup>1</sup> Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ, г. Обнинск, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ, г. Обнинск, Россия

<sup>4</sup> Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Резюме.** Способность цитокин-индуцированных киллеров (ЦИК) распознавать и лизировать опухолевые клетки продемонстрирована в доклинических исследованиях *in vitro*. На портале ClinicalTrials.gov на данный момент зарегистрировано более 600 завершенных клинических исследований, посвященных методике клеточной иммунотерапии, из них более 30 применению ЦИК. Существует множество способов получения клеточных препаратов на основе лимфоцитов. Их общим недостатком, на наш взгляд, является необходимость дополнительных заборов крови для получения клеточного препарата в больших объемах, поэтому остается актуальным разрабатывать новые подходы с учетом решения данной проблемы. Была предложена идея извлечения лимфоцитов из лейкоцитарных фильтров с последующей активацией данных клеток в условиях *in vitro*. Целью исследования являлась оценка возможности применения лейкоцитарных фильтров в качестве источника лимфоцитов для получения больших доз клеток ЦИК. В исследование включены данные 30 доноров. В статье подробно описана процедура извлечения лимфоцитов из лейкоцитарных фильтров. Выделенные лимфоциты культивировали в пластиковых флаконах в CO<sub>2</sub>-инкубаторе 10-14 суток в среде на основе RPMI-1640, в которую предварительно добавили IL-2 и IL-15. Оценку уровня активации клеток проводили методами иммуноферментного анализа и проточной цитометрии. Оценивали субпопуляционный состав Т-, NK-, TNK-, В-лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD14, CD16, CD19, CD45, CD56) и маркеры активации на них (CD38 и HLA-DR) до и после активации клеток. Оценена возможность применения лейкоцитарных фильтров после сепарации плазмы с оставшимися на них лейкоцитами. Изучена

### Адрес для переписки:

Гельм Юлия Витальевна  
Медицинский радиологический научный центр  
имени А.Ф. Цыба  
249031, Россия, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10.  
Тел.: 8 (48439) 2-96-04.  
E-mail: julia\_marizina@mail.ru

### Address for correspondence:

Yulia V. Gelm  
A. Tsyb Medical Radiological Research Centre  
10 Marshal Zukov St  
Obninsk  
249031 Russian Federation  
Phone: +7 (48439) 2-96-04.  
E-mail: julia\_marizina@mail.ru

### Образец цитирования:

Ю.В. Гельм, Л.Ю. Гривцова, Е.В. Саяпина, Н.С. Семенова, Т.Ю. Мушкарина, С.А. Иванов, А.Д. Каприн «Применение лейкоцитарных фильтров для получения препарата на основе цитокин-индуцированных киллеров» // Медицинская иммунология, 2026. Т. 28, № 1. С. 117-126.  
doi: 10.15789/1563-0625-AOL-3233

© Гельм Ю.В. и соавт., 2026  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### For citation:

Yu.V. Gelm, L.Yu. Gritsova, E.V. Sayapina, N.S. Semenova, T.Yu. Mushkarina, S.A. Ivanov, A.D. Kaprin "Application of leukocyte filters to obtain a preparation of cytokine-induced killer cells", *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2026, Vol. 28, no. 1, pp. 117-126.  
doi: 10.15789/1563-0625-AOL-3233

© Gelm Yu.V. et al., 2026  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License  
DOI: 10.15789/1563-0625-AOL-3233

функциональная активность извлеченных лимфоцитов и цитокиновый состав супернатантов после культивирования в полной питательной среде. Показано, что пептидный комплекс-супернатант со- держал высокие дозы сигнальных белков: IL-2, IL-6, IL-10, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  и сохранял свою функ- циональную активность после длительного хранения при низких температурах. Препарат является стерильным и состоит преимущественно из Т-, TNK- и NK-клеток с высоким уровнем жизнеспособ- ности и содержит маркеры активации: HLA-DR, CD38. Таким образом, из одного фильтра получали до 350 млн активированных лимфоцитов и аликвоты с супернатантом. Препарат может применяться как для фундаментальных исследований, так и для проведения адоптивной иммунотерапии (АИТ) онкологическим больным с целью восстановления собственного потенциала противоопухолевого иммунитета пациентов. Данное количество клеточного и бесклеточного препарата является доста- точным для проведения большего количества курсов АИТ без дополнительных заборов крови.

*Ключевые слова:* культивирование, лейкоцитарный фильтр, IL-2, IL-15, цитокин-индуцированные киллеры, адоптивная иммунотерапия

## APPLICATION OF LEUKOCYTE FILTERS TO OBTAIN A PREPARATION OF CYTOKINE-INDUCED KILLER CELLS

Gelm Yu.V.<sup>a</sup>, Gritsova L.Yu.<sup>a</sup>, Sayapina E.V.<sup>a</sup>, Semenova N.S.<sup>a</sup>,  
Mushkarina T.Yu.<sup>a</sup>, Ivanov S.A.<sup>a, b</sup>, Kaprin A.D.<sup>b, c, d</sup>

<sup>a</sup> A. Tsyb Medical Radiological Research Centre, a Branch of National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation

<sup>b</sup> P. Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

<sup>c</sup> National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation

<sup>d</sup> P. Herzen Moscow Oncology Research Institute, a Branch of National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** The ability of cytokine-induced killer (CIK) cells to recognize and lyse tumor cells has been shown in preclinical *in vitro* studies. The database ClinicalTrials.gov currently registers over 600 completed clinical studies on cellular immunotherapy including more than 30 trials with CIK cells. There are many ways to obtain the lymphocyte-based cell products. In our opinion, their common drawback is the need for additional blood samples to obtain cell preparation in large volumes, thus requiring the development of new approaches in the field. We have proposed an idea of lymphocyte extraction using leukocyte filters with subsequent *in vitro* activation of these cells. The purpose of our study was to test the opportunity of using leukocyte filters as a source of lymphocytes to obtain large doses of CIK. The study included data from 30 donors. The article describes in detail the procedure for extracting lymphocytes from leukocyte filters. The isolated lymphocytes were cultured in plastic bottles in the CO<sub>2</sub>-incubator for 10-14 days in a medium based on RPMI-1640 supplied with IL-2 and IL-15. The level of cell activation was assessed using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and flow cytometry. The subpopulation profile of T, NK, TNK, B lymphocytes (CD3, CD4, CD8, CD14, CD16, CD19, CD45, CD56) and surface activation markers (CD38 and HLA-DR) before and after cell activation were assessed. We have assessed the possibility of using leukocyte filters as a tool of cell separation from leukocyte-rich plasma. The functional activity of extracted lymphocytes and cytokine contents of supernatants were studied after cultivation in a complete nutrient medium. The supernatant peptide complex was shown to contain high doses of signaling proteins, i.e., IL-2, IL-6, IL-10, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  and retained its functional activity after long-term storage at low temperatures. The resulting cell product is sterile and consists predominantly of T, TNK and NK cells with a high level of viability and expressed activation markers (HLA-DR, CD38). Each single filter procedure allowed getting of up to 350 million activated lymphocytes and supernatant aliquots. This preparation may be used both for basic research and for administering autologous immune therapy to cancer patients in order to restore the patients' own antitumor immunity potential. This amount of cellular and cell-free products is sufficient to conduct more courses of immune therapy without additional blood sampling.

*Keywords:* cell culture, leukocyte filter, IL-2, IL-15, cytokine-induced killers, immune therapy

## Введение

В 1991 году была проведена первая работа по получению клеточного препарата на основе цитокин-индуцированных киллеров (ЦИК) I.G. Schmidt-Wolf и его коллегами [13]. Как известно, ЦИК (cytokine-induced killer cell, CIK) — группа эффекторных иммунных клеток, сочетающих свойства Т-лимфоцитов и NK-клеток. А уже в 1999 году была подтверждена клиническая применимость ЦИК для лечения онкологических больных [14]. Эффективность терапии ЦИК доказана в доклинических исследованиях *in vitro* на следующих опухолевых линиях: рак почки, поджелудочной железы, надпочечников, пищевода, толстой кишки, миелома, гепатоцеллюлярная карцинома, остеосаркома и хронический миелолейкоз [13, 14].

По данным Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA), одобрено 43 продукта клеточной и генной терапии, что подтверждает актуальность развития клеточных технологий и высокий уровень их практического применения на зарубежном рынке [9]. Первый препарат на основе аутологичных мононуклеарных клеток крови (МНК) под названием Provenge (Sipuleucel-T) (Dendreon, США) был зарегистрирован в 2010 году. Данный препарат предназначен для лечения метастатического гормонорезистентного рака предстательной железы. Вакцина Sipuleucel-T состоит из МНК, включающих антигенпрезентирующие клетки, в том числе и дендритные клетки, нагруженные таргетным антигеном PAP, являющимся наиболее представленным на поверхности раковых клеток предстательной железы. На портале ClinicalTrials.gov зарегистрированы 689 завершенных на данный момент клинических исследований. Все они посвящены методике клеточной иммунотерапии [7]. Следует отметить, что уже 39 из них посвящены применению ЦИК [8].

В МРНЦ им. А.Ф. Цыба последние десятилетия активно ведутся исследования по изучению новых методик иммунокоррекции. Все они основаны на введении в организм онкологическим больным аутологичных лейкоцитов, которые предварительно активируют различными иммуномодуляторами *in vitro* [1, 2, 3, 4]. Показана хорошая переносимость иммунотерапии лимфоцитами, активированными *in vitro* с помощью IL-2 и IL-15 [1, 2, 3]. Противоопухолевая адоптивная (от англ. *adopt* — принимать, усыновлять) иммунотерапия (АИТ) является безопасным и эффективным методом сопроводительной терапии. АИТ позволяет уменьшить количество побочных эффектов химиотерапии, улучшить показатели продолжительности безрецидивного периода и комплексного лечения больных раком [1, 2, 3, 4].

Известно множество способов получения клеточных препаратов, основанных на лимфоцитах доноров. Данные разработки позволяют получить активированные цитотоксические клетки в условиях *in vitro* с помощью различных сред и компонентов, и у каждого изобретения своя исключительная методика [5, 10, 11]. Во всех способах источником лимфоцитов служит периферическая кровь человека в разном объеме. Общим недостатком данных способов является необходимость дополнительных заборов крови для получения большого количества клеточной массы и поиск доноров, что затрудняет возможность осуществления более масштабного производства. Поэтому является актуальной разработка новых подходов для получения клеточного препарата в больших объемах.

В рамках данного исследования была поставлена задача: получить большие дозы — более 200 млн клеток за одну процедуру культивирования. Важно было не только увеличить их количество, но и нарастить активационный потенциал изучаемых клеток. То есть стояла задача получить клетки ЦИК с высоким уровнем жизнеспособности (> 90%), содержащие маркеры активации: HLA-DR и CD38, и состоящие преимущественно из Т-цитотоксических клеток с фенотипом CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> и NKT-клеток с фенотипом CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> и CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>. Кроме того, важно было изучить супернатанты на содержание цитокинов, выполняющих в свою очередь функцию медиаторов межклеточных сигналов и основных регуляторов активности иммунной системы. Необходимо было не только получить супернатант (пептидный комплекс) с высоким содержанием цитокинов, продуцируемые лимфоцитами в процессе активации *in vitro*, но и обеспечить длительное хранение данного препарата для дальнейшего применения АИТ. Для этого авторами была предложена идея извлечения лимфоцитов из лейкоцитарных фильтров с последующей активацией данных клеток в условиях *in vitro*.

Для улучшения условий хранения гемотрансфузионных сред является методика их фильтрации через лейкоцитарные фильтры [6]. Известно, что процедура лейкодеплеции может производиться как на этапе гемотрансфузии с применением госпитальных лейкоцитарных фильтров, так и на этапе производства путем пропускания отдельных компонентов или цельной крови через производственные лейкоцитарные фильтры. Таким образом, основная роль лейкоцитарного фильтра заключается в удалении лейкоцитов из плазмы. Далее лейкоцитарные фильтры подлежат утилизации, однако могут быть использованы для извлечения лимфоцитов и последующего их применения. В среднем из 1 мл крови донора можно выделить до 3 млн лимфоцитов. Один фильтр после использования может содержать

несколько сотен миллионов лимфоцитов, что дает основание применять их, а не утилизировать сразу после использования, и, т. к. система является закрытой и стерильной, вероятность контаминации сводится к нулю.

## Материалы и методы

В исследование включены данные 30 доноров в возрасте от 19 до 62 лет (средний возраст – 43 года), среди которых 18 мужчин и 12 женщин. Объект исследования – элюированные из лейкоцитарных фильтров лимфоциты. Все доноры состоят в базе МРНЦ им. Цыба и проходят регулярное медицинское обследование перед каждой процедурой сдачи крови. Кровь доноров проверяется на ВИЧ, сифилис и гепатиты В и С, группу крови, Rh, общий анализ с лейкоцитарной формулой, биохимический анализ: билирубин общий, АЛТ. Данный набор анализов является стандартом проверки донорской крови и проводится каждому поступающему в отделение донору. Все пациенты, поступающие к нам в Центр с целью проведения АИТ, подписывают информированное согласие.

### Выделение лимфоцитов из лейкоцитарных фильтров

После завершения забора крови на донорском пункте и сепарации плазмы и клеточной части в закрытом контуре лейкоцитарные фильтры с оставшимися на них лейкоцитами запаивали и

помещали в стерильные крафт-пакеты. Немедленно их доставляли в лабораторию, где в стерильных условиях проводили процедуру извлечения лейкоцитов с фильтра. Для этого от фильтра стерильными ножницами отрезали запаиваемые трубки и подсоединяли медицинскую капельную систему с изотоническим раствором натрия хлорида в объеме 150–250 мл. Элюированные аллогенные лейкоциты собирали в стерильные пробирки объемом 50 мл путем сильного сжатия флакона с изотоническим раствором натрия хлорида и вымывания раствора с клетками через фильтр по капельной системе (рис. 1).

Элюированные клетки, разбавленные раствором хлорида натрия, наслаивали на градиент фиколла плотностью 1,077 г/см<sup>3</sup>. Далее центрифугировали при 2000 об/мин в течение 30–40 мин, что позволяло осадить эритроциты и гранулоциты на дно пробирки. Образованное интерфазное кольцо лимфоцитов после центрифугирования аккуратно собирали и отмывали двукратно с помощью фосфатно-солевого буфера и применением метода центрифугирования при 1500 об/мин 10 мин. Полученные лимфоциты подсчитывали, после чего ресуспендировали в концентрации  $1,5-2 \times 10^6$  кл/мл в полной питательной среде.

Питательную среду готовили на основе RPMI-1640, в которую добавляли L-глутамин, рекомбинантный человеческий альбумин, пируват натрия, в качестве источника энергии, антибиотик гентамицин и цитокины для активации клеток. В качестве цитокинов добавляли интерлейкины: человеческий рекомбинантный (р.ч.) IL-2 («Ронколейкин», ООО «НПК «Биотех», Россия) в концентрации – 250 МЕ/мл и р.ч. IL-15 («Активный интерлейкин 15», Cloud-Clone Corp., США) – 5 нг/мл.

### Культивирование лимфоцитов

Выделенные лимфоциты культивировали в пластиковых флаконах с вентилируемой крышкой в CO<sub>2</sub>-инкубаторе при: 37 °С до 14 дней. Морфологию клеток в культуре и контроль контаминации оценивали каждый день с помощью инвертированного микроскопа Eclipse TS100 (Nikon, Япония). В течение всего срока культивирования каждые два дня обновляли питательную среду во флаконах с клетками, для поддержания жизнеспособности активированных лимфоцитов. При каждом пересаживании клеток подсчитывали количество лимфоцитов с помощью камеры Горяева. В конце срока культивирования для определения уровня жизнеспособности изучаемых клеток окрашивали лимфоциты красителем трипановый синий (ООО «БиолоТ», Россия).

На этапах культивирования цитотоксических клеток определяли концентрацию цитокинов в супернатантах, фенотип и маркеры активации лимфоцитов, оценивали и пролиферативную



Рисунок 1. Процесс промывания фильтра – элюирование лейкоцитов донора

Figure 1. The process of washing the filter – elution of donor leukocytes

активность. В конце срока культивирования клетки полностью собирали, оценивали уровень пролиферативной активности, супернатант замораживали при:  $-30^{\circ}\text{C}$ . Передавали пробу в бактериологическую лабораторию на контроль стерильности (отсутствия бактерий и грибов). Активация клеток подтверждалась с помощью методов: иммуноферментного анализа (ИФА) и проточной цитометрии.

#### ИФА супернатантов

В супернатантах на этапах культивирования после 2 дня активации, измеряли концентрации IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IFN $\gamma$  и TNF $\alpha$  для определения функциональной активности клеток до и после заморозки ( $n = 40$ ). ИФА проводили с помощью реагентов (АО «Вектор Бест», Россия). На фотометре ChroMate (Awareness Technology, США) измеряли оптическую плотность образцов в рекомендуемом двухволновом режиме: референс-фильтр – 620 нм, основной фильтр – 450 нм.

#### Проточная цитометрия

До и после окончания культивирования лимфоцитов определяли субпопуляционный состав суспензионных лимфоцитов и экспрессию маркеров активации ( $n = 19$ ). Оценивали субпопуляционный состав ТНК-лимфоцитов, Т-лимфоцитов, НК-лимфоцитов, В-лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD14, CD16, CD19, CD45, CD56) и мар-

керы активации на них (CD38 и HLA-DR). Для фенотипирования лимфоциты отмывали фосфатно-солевым буфером методом центрифугирования и окрашивали конъюгированными с PE или FITC антителами к CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, HLA-DR, CD38, CD56 (Beckman Coulter, Франция). Фенотипирование флуоресцентно меченых клеток проводили на цитофлуориметре FACScanto II (Becton Dickinson, США). Анализировали не менее 5000 событий в секторе живых клеток-мишеней.

#### Статистика

С помощью программы Microsoft Excel 2007 проводили статистическую обработку данных. Результаты представлены в виде среднего арифметического значения по группе или среднее  $\pm$  стандартное отклонение. Статистически значимые различия определяли с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни.

## Результаты

#### Информация о донорах

В исследовании принимали участие 30 доноров, из них 12 человек имели I+ группу крови, 9 человек – II+, 3 человека – II-, 4 человека – III+ и по 1 человеку имели III- и IV- группу крови. По результатам проведенных лабораторных анализов все исследованные показатели укладывались

ТАБЛИЦА 1. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ДОНОРОВ ( $n = 30$ )

TABLE 1. RESULTS OF SURVEY OF DONORS ( $n = 30$ )

Анализ Analysis	Единицы измерения Units of measurement	Референсный интервал Reference interval	Результат Result ( $n = 30$ )
ВИЧ / сифилис / гепатиты В и С HIV / syphilis / hepatitis B and C	–	отрицательно negative	отрицательно negative
Лейкоциты Leukocytes	$10^9/\text{л}$ $10^9/\text{L}$	4,1-8,8	6,2
Лимфоциты Lymphocytes	%	19,0-37,0	34,2
Лимфоциты (абс.) Lymphocytes (abs.)	$10^9/\text{л}$ $10^9/\text{L}$	1,2-3,0	2,0
Моноциты Monocytes	%	3,0-11,0	9,3
Моноциты (абс.) Monocytes (abs.)	$10^9/\text{л}$ $10^9/\text{L}$	0,1-0,6	0,6
Тромбоциты Platelets	$10^9/\text{л}$ $10^9/\text{L}$	180-320	270,0
Гемоглобин Hemoglobin	г/л g/L	132-164	150,6
Билирубин общий Bilirubin total	мкмоль/л $\mu\text{mol}/\text{L}$	1,7-20,0	8,9
АЛТ ALT	Ед/л U/L	0,0-41,0	21,4

в референсный диапазон. Ниже представлены усредненные данные по группе доноров (табл. 1).

#### Культивирование лимфоцитов

Лимфоциты получали из лейкоцитарных фильтров ( $n = 30$ ). При оценке морфологии клеток наблюдали, что со 2-го дня активации часть лимфоцитов адгезировала к культуральному пластику. Клетки увеличивались в размерах и пролиферировали. В течение всего срока роста клеток большинство сохраняло морфологию больших гранулярных лимфоцитов. Самопроизвольное отлипание лимфоцитов от пластика флакона наблюдалось после 8-9 суток, что указывает на завершение процесса активации клеток *in vitro*. Уровень жизнеспособности клеток в конце культивирования составлял  $96,7 \pm 0,6\%$ . Количество клеток к окончанию активации увеличивалось в 1,5-2 раза. Таким образом, из одного лейкоцитарного фильтра удавалось выделить 120-200 млн лимфоцитов, а после культивирования 10-14 суток удавалось получить до 350 млн активированных лимфоцитов.

Следует отметить, что все пробы, прошедшие проверку в бактериологической лаборатории на отсутствие бактерий и грибов, были стерильны, что подтверждает успех данной методики, т. к. данный препарат является безопасным и может быть применен для проведения АИТ.

Далее представлены результаты оценки функциональной активности данного препарата. Изучали активацию клеток с помощью метода проточной цитометрии и цитокиновый состав супернатантов методом ИФА.

#### Проточная цитометрия

Показано, что препарат с живыми клетками в основном содержал Т-клетки ( $CD3^+CD45^+$ ), Т-хелперы ( $CD3^+CD4^+$ ), Т-цитотоксические лимфоциты ( $CD3^+CD8^+$ ), В-клетки ( $CD19^+CD45^+$ ), ТНК-клетки ( $CD3^+CD16^+$ ,  $CD3^+CD56^+$ ), НК-клетки ( $CD3^-CD16^+CD56^+$ ). Таким образом, популяции Т-клеток, НК-клеток, ТНК-клеток являются преобладающими, более 90% от всех клеток препарата, что было типично для гетерогенной популяции ЦИК. При сравнении фенотипической картины элюированных фильтров лимфоцитов до и после культивирования в полной питательной среде с цитокинами достоверно выявлено следующее (табл. 2). Наблюдали прирост Т-клеток ( $CD3^+CD45^+$ ) на 11,9% ( $p \leq 0,01$ ), Т-цитотоксических лимфоцитов ( $CD3^+CD8^+$ ) на 9,0% ( $p \leq 0,05$ ). Количество ТНК-клеток ( $CD3^+CD16^+$ ) увеличилось в среднем по группе на 11,3%, а ТНК-клеток ( $CD3^+CD56^+$ ) на 9,1%, то есть в 2,5 ( $p \leq 0,05$ ) и 2,4 раза ( $p \leq 0,01$ ) соответственно. Прослеживалось нарастание экспрессии активационных рецепторов, а именно отмечали значительный рост активированных лимфоцитов  $CD38^+$  на 23,8% ( $p \leq 0,01$ ) и  $HLA-DR^+$  на

всех лимфоцитах в 2,3 раза ( $p \leq 0,01$ ). Уровни активированных Т-лимфоцитов:  $CD3^+CD38^+$  и  $HLA-DR^+CD3^+$  увеличивались в 3,4 и 5,7 раз ( $p \leq 0,01$ ) соответственно.

Таким образом, показано, что представленным способом возможно получить лимфоциты с маркерами активации:  $HLA-DR$  и  $CD38$ . Полученный клеточный препарат состоит преимущественно из Т-цитотоксических клеток ( $CD3^+CD8^+$ ), Т-хелперов ( $CD3^+CD4^+$ ) и НК-клеток ( $CD3^+CD16^+$  и  $CD3^+CD56^+$ ), которые, как известно, имеют свойство оказывать сильное воздействие на клетки-мишени.

#### ИФА супернатантов

Изучали супернатанты, собранные на 2-е, 5-е и 9-е сутки культивирования клеток ( $n = 40$ ). При анализе всех образцов были зафиксированы следующие максимальные значения:  $IL-2$  – 746 пг/мл,  $IL-4$  – 27 пг/мл,  $IL-6$  – 650 пг/мл,  $IL-10$  – 1087 пг/мл,  $IFN\gamma$  – 1715 пг/мл,  $TNF\alpha$  – 1408 пг/мл. В среднем супернатанты содержали  $IL-2$  – 327,8 пг/мл (Медиана (Me) – 324,5 пг/мл),  $IL-4$  – 2,9 пг/мл (Me – 2,0 пг/мл),  $IL-6$  – 448,1 пг/мл (Me – 432,5,0 пг/мл),  $IL-10$  – 300,4 пг/мл (Me – 187,0 пг/мл),  $IFN\gamma$  – 905,6 пг/мл (Me – 928,5 пг/мл),  $TNF\alpha$  504,7 пг/мл (Me – 402,5 пг/мл). Данный разброс значений объясняется персональными характеристиками клеток каждого донора и индивидуальным ответом на стимуляцию *in vitro*.

При анализе результатов по дням культивирования наблюдали, что уровень  $IL-2$  оставался примерно одинаковым на протяжении всего срока культивирования,  $IL-6$  увеличивался незначительно (в 1,5 раза) к окончанию активации, а  $IFN\gamma$  и  $TNF\alpha$  был максимален уже на 2-е сутки (рис. 2). Содержание  $IL-4$  было обнаружено в следовых количествах, что не представляет особого интереса для анализа полученных результатов.

Таким образом, супернатанты, полученные путем стимуляции элюированных фильтров лимфоцитов предлагаемым способом в процессе активации *in vitro* продуцируют в среду достаточно высокие уровни цитокинов. Кроме того, до и после заморозки содержание цитокинов:  $IL-2$ ,  $IL-6$ ,  $IL-10$ ,  $IFN\gamma$  и  $TNF\alpha$  существенно не менялось ( $p < 0,05$ ). Это дает основание заключить, что препарат не теряет своей функциональной активности при замораживании до  $-30^\circ C$  и может применяться как пептидный комплекс для АИТ в качестве медиаторов межклеточных сигналов.

#### Проведение АИТ препаратом, полученным из фильтров

Для проведения одной инъекции пациенту, необходимо подготовить клеточный препарат, в количестве 5-10 млн ресуспендированных в объеме 1,3-2,0 мл супернатанта или физиологического раствора. Супернатант также собирали

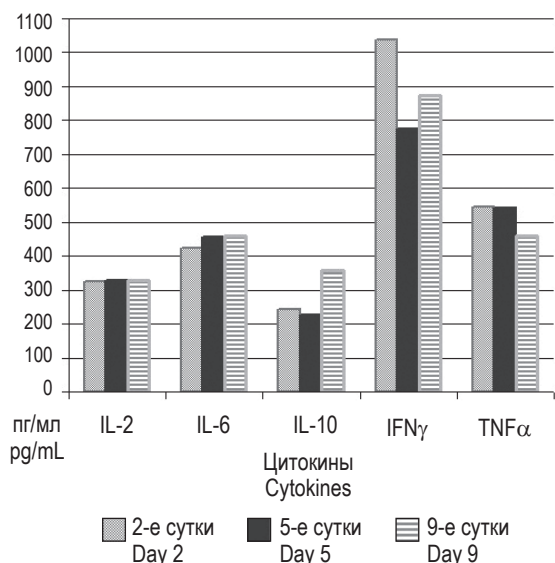
**ТАБЛИЦА 2. РЕЗУЛЬТАТЫ ФЕНОТИПИРОВАНИЯ ИССЛЕДУЕМЫХ КЛЕТОК (СРЕДНЕЕ ЗНАЧЕНИЕ ± СТАНДАРТНОЕ ОТКЛОНЕНИЕ, n = 19)**

TABLE 2. THE RESULTS OF PHENOTYPING OF THE STUDIED CELLS (MEAN ± STANDARD DEVIATION, n = 19)

Показатель Indicator	До активации Before activation (n = 19) %	После активации After activation (n = 19) %
<b>Т-клетки</b> T cells CD3 <sup>+</sup> CD45 <sup>+</sup>	64,2±10,5	76,1±14,8
<b>Т-хелперы</b> T helper cells CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup>	38,4±9,2	36,8±12,9
<b>Т-цитотоксические</b> T cytotoxic cells CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>	19,7±9,4	28,7±12,5
<b>TNK-клетки</b> TNK cells CD16 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup>	7,4±7,0	18,7±14,8
<b>TNK-клетки</b> TNK cells CD56 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup>	6,5±6,7	15,6±17,2
<b>НК-клетки</b> NK cells CD3 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup>	10,4±6,6	6,8±6,8
<b>В-клетки</b> B cells CD19 <sup>+</sup> CD45 <sup>+</sup>	6,4±3,9	7,0±9,5
<b>Активированные лимфоциты</b> Activated lymphocytes CD38 <sup>+</sup>	29,9±9,4	53,7±16,6
<b>Активированные Т-лимфоциты</b> Activated T lymphocytes CD3 <sup>+</sup> CD38 <sup>+</sup>	12,3±11,1	41,3±18,5
<b>Активированные лимфоциты</b> Activated lymphocytes HLA-DR <sup>+</sup>	17,2±7,1	39,5±13,3
<b>Активированные Т-лимфоциты</b> Activated T lymphocytes HLA-DR <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup>	5,6±4,9	32,0±13,8
<b>Активированные НК-клетки</b> Activated NK cells CD38 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup>	7,0±4,1	5,3±6,1
<b>Активированные НК-клетки</b> Activated NK cells HLA-DR <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup>	1,4±2,5	4,5±6,8

отдельно в объеме до 2,0 мл. Клеточный и/или бесклеточный препарат вводили онкологическому больному паравerteбрально внутривожно в 2-8 точек и отслеживали местную реакцию. На месте внутривожного введения препарата возможна гипертермия, гиперемия, припухлость и небольшая болезненность. О начале иммунно-

го ответа на введение лимфоцитов может указывать возможное незначительное повышение температуры тела или гриппоподобный синдром. В результате наблюдали отчетливые реакции гиперчувствительности немедленного типа, даже у пациентов со сниженным иммунологическим статусом. Предполагается, что после многократ-



**Рисунок 2. График зависимости уровня цитокинов от дня стимуляции клеток (в среднем по группе)**

Figure 2. Graph of the dependence of cytokine levels on the day of cell stimulation (group average)

ной вакцинации у больного формируется напряженный противоопухолевый иммунный ответ, способствующий элиминации раковых клеток.

Курс состоит из 10 таких инъекций клеточного и бесклеточного препарата. Из одного фильтра получали 180-350 млн активированных лимфоцитов и аликвоты с супернатантами. Данное количество клеточного и бесклеточного препарата является достаточным для проведения 3-7 курсов АИТ.

## Обсуждение

Существуют данные о том, что ЦИК обладают более высокой противоопухолевой цитотоксической активностью в условиях *in vitro* и *in vivo*, чем лимфокин-активированные киллеры (ЛАК), генерируемые из МНК при инкубации с IL-2 [15]. На примере сравнительного анализа доклинических исследований корейскими учеными, можно отметить эффективность ЦИК против различных опухолевых клеток, таких как клетки гепатомы, лейкемии, рака легких, яичников, почек, желудка [12]. В своих исследованиях ученые показали, что ЦИК обладают выраженной противоопухолевой активностью против меланом *in vitro* и в модели ксенотрансплантата человеческой опухоли *in vivo* без какой-либо токсичности. Ученые описали факт ингибирования роста опухоли в зависимости от доз введенных ЦИК [12]. В проведенных нами ранее исследованиях также была отмечена хорошая переносимость иммунотерапии активированными лимфоцитами. Эффективность данной методики в качестве сопроводительной терапии показана на группах пациентов

с такими онкологическими заболеваниями, как: меланома, рак толстой кишки, желудка, пищевода, легкого, предстательной, поджелудочной и молочной железы [1, 2, 3, 4].

Поскольку ЦИК можно легко размножить из лимфоцитов с помощью коктейля стимуляторов, они остаются одним из самых популярных и надежных вариантов для иммунотерапии рака [3, 4, 12, 15]. Кроме того, ЦИК неоднородны по своей природе, и их можно легко охарактеризовать фенотипически. Лимфоциты активируются сигнальными белками – цитокинами с целью создания каскада иммунных реакций направленного противоопухолевого типа. Фактически появляется возможность перенесения готового каскада реакций, побуждающих иммунные клетки пациента восстановить свое природное предназначение – находить и убивать опухолевые клетки, тем самым восстанавливая собственный потенциал противоопухолевого иммунитета пациента.

Проведенное исследование помогло разработать и наладить способ получения клеточного и бесклеточного препаратов для АИТ из лейкоцитарных фильтров. Была изучена функциональная активность лимфоцитов и цитокиновый состав супернатантов. Оценена возможность длительного хранения бесклеточного препарата и оптимально подобрана схема проведения АИТ активированными лимфоцитами и пептидным комплексом.

## Заключение

Оценена возможность применения лейкоцитарных фильтров после сепарации плазмы с оставшимися на них лейкоцитами. Фильтры можно применять в качестве источника клеток для получения ЦИК в условиях *in vitro* для АИТ. Данную методику можно рекомендовать, если соблюдены все условия стерильности при извлечении и активации клеток. Полученные данным способом ЦИК могут применяться как для фундаментальных исследований, так и для проведения АИТ онкологическим больным. Разработанная методика позволяет получать большие дозы клеточного препарата ЦИК и бесклеточного препарата (пептидного комплекса), имеющего длительный срок хранения, что избавляет от необходимости в дополнительных заборах крови для получения новых порций препарата. Препарат является стерильным и состоит из Т-клеток (CD3<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup>), Т-хелперов (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>), Т-цитотоксических (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>), ТНК-клеток (CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>), НК-клеток (CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>) и содержит маркеры активации на лимфоцитах: HLA-DR<sup>+</sup>, CD38<sup>+</sup>. Популяции Т-, ТНК- и НК-клеток составляют более 90% от всех клеток препарата и имеют

высокий уровень жизнеспособности (> 96%). Пептидный комплекс содержит высокие дозы сигналинговых белков: IL-2, IL-6, IL-10, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , продуцируемые лимфоцитами в процессе активации *in vitro*. Методом ИФА показано, что после разморозки супернатант не теряет сво-

ей функциональной активности. Это позволяет хранить бесклеточный препарат при -30 °C для последующего использования в амбулаторном лечении с целью восстановления собственного потенциала противоопухолевого иммунитета пациента.

## Список литературы / References

1. Абакушина Е.В., Гельм Ю.В., Пасова И.А., Бажин А.В. Иммунотерапевтические подходы к лечению больных колоректальным раком // Биохимия, 2019. Т. 84, № 7. С. 923-933. [Abakushina E.V., Gelm Yu.V., Pasova I.A., Bazhin A.V. Immunotherapeutic approaches for the treatment of colorectal cancer. *Biokhimiya = Biochemistry*, 2019, Vol. 84, no. 7, pp. 720-728. (In Russ.)]
2. Абакушина Е.В., Маризина Ю.В., Пасова И.А., Каприн А.Д., Неприна Г.С. Способ лечения онкологических больных цитотоксическими лимфоцитами. Патент RU 2596505 C1, 10.09.2016. [Abakushina E.V., Marizina Yu.V., Pasova I.A., Kaprin A.D., Neprina G.S. A method for treating cancer patients with cytotoxic lymphocytes. Patent RU 2596505 C1, 10.09.2016].
3. Гельм Ю.В., Абакушина Е.В., Пасова И.А., Гривцова Л.Ю. Разработка подходов к клеточной иммунотерапии онкологических больных // Медицинская иммунология, 2021. Т. 23, № 2. С. 381-388. [Gelm Yu.V., Abakushina E.V., Pasova I.A., Grivtsova L.Yu. Development of approaches for cellular immunotherapy of cancer patients. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2021, Vol. 23, no. 2, pp. 381-388. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-DOA-2135.
4. Гельм Ю.В., Кузьмина Е.Г., Абакушина Е.В. Функциональная активность лимфоцитов здоровых доноров и онкологических больных при культивировании в присутствии ИЛ-2 и ИЛ-15 // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2019. Т. 167, № 4. С. 471-477. [Gelm Yu.V., Kuz'mina E.G., Abakushina E.V. Functional activity of lymphocytes of healthy donors and cancer patients after culturing with IL-2 and IL-15. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2019, Vol. 167, no. 4, pp. 486-491. (In Russ.)]
5. Киселевский М.В., Анисимова Н.Ю., Соснов А.В. Способ получения активированных мононуклеарных лейкоцитов. Патент RU 2402338 C1, 27.10.2010. [Kiselevsky M.V., Anisimova N.Yu., Sosnov A.V. Method for obtaining activated mononuclear leukocytes. Patent RU 2402338 C1, 27.10.2010].
6. Мельникова В.Н., Селиванов Е.А., Кирьянова Г.Ю., Ефимова Т.А. Метод заготовки лейкофильтрованных отмытых эритроцитов // Трансфузиология, 2010. Т. 11, № 3. С. 4-11. [Melnikova V.N., Selivanov E.A., Kiryanova G.U., Efimova T.A. The method of preparation of leukodepleted washed red blood cells. *Transfuziologiya = Transfusiology*, 2010, Vol. 11, no. 3, pp. 4-11. (In Russ.)]
7. Национальная медицинская библиотека: официальный сайт правительства США, результаты поиска: клеточная иммунотерапия [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/search?intr=cellular%20immunotherapy&aggFilters=status:com/> (дата обращения: 31.01.2025). [NIH National Library of Medicine: official website of the USA government, Search Results: cellular immunotherapy [Electronic resource]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/search?intr=cellular%20immunotherapy&aggFilters=status:com/> (date of access: January 31, 2025)].
8. Национальная медицинская библиотека: официальный сайт правительства США, результаты поиска: ЦИК [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/search?intr=CIK/> (дата обращения: 31.01.2025). [NIH National Library of Medicine: official website of the USA government, Search Results: CIK [Electronic resource]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/search?intr=CIK/> (date of access: January 31, 2025)].
9. Одобренные продукты клеточной и генной терапии: официальный сайт правительства США [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products/> (дата обращения: 31.01.2025). [Approved Cellular and Gene Therapy Products, FDA.gov: official website of the USA government [Electronic resource]. Available at: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products/> date of access: January 31, 2025)].
10. Свадовский А.И., Пушкина Е.А., Гульятев М.М. Способ лечения внутримозговой опухоли головного мозга. Патент RU 2201762 C1, 10.04.2003. [Svadovsky A.I., Pushkina E.A., Gulytyaev M.M. Method for treating intracerebral brain tumor. Patent RU 2201762 C1, 04.10.2003].
11. Чикилева И.О., Анисимова Н.Ю., Верескунова Н.В., Киселевский М.В. Способ получения активированных лейкоцитов для адъювантной адаптивной иммунотерапии злокачественных новообразований. Патент RU 2414915 C2, 27.03.2011. [Chikileva I.O., Anisimova N.Yu., Vereskunova N.V., Kiselevsky M.V. Method for obtaining activated leukocytes for adjuvant adaptive immunotherapy of malignant neoplasms. Patent RU 2414915 C2, 27.03.2011].
12. Kim J.S., Kim Y.G., Pyo M., Lee H.K., Hong J.T., Kim Y., Han S.B. Adoptive cell therapy of melanoma with cytokine-induced killer cells. *Immune Netw.*, 2015, Vol. 15, no. 2, pp. 58-65.
13. Schmidt-Wolf I.G., Negrin R.S., Kiem H.P., Blume K.G., Weissman I.L. Use of a SCID mouse/human lymphoma model to evaluate cytokine-induced killer cells with potent antitumor cell activity. *J. Exp. Med.*, 1991, Vol. 174, no. 1, pp. 139-149.

14. Schmidt-Wolf I.G., Finke S., Trojaneck B., Denkena A., Lefterova P., Schwella N., Heuft H.G., Prange G., Korte M., Takeya M., Dorbic T., Neubauer A., Wittig B., Huhn D. Phase I clinical study applying autologous immunological effector cells transfected with the interleukin-2 gene in patients with metastatic renal cancer, colorectal cancer and lymphoma. *Br. J. Cancer*, 1999, Vol. 81, no. 6, pp. 1009-1016.

15. Wang F.Sh., Liu M.X., Zhang B., Shi M., Lei Zh.Y., Sun W.B., Du Q.Y., Chen J.M. Antitumor activities of human autologous cytokine-induced killer (CIK) cells against hepatocellular carcinoma cells in vitro and in vivo. *World J. Gastroenterol.*, 2002, Vol. 8, no. 3, pp. 464-468.

---

**Авторы:**

**Гельм Ю.В.** — научный сотрудник отделения клинической иммунологии Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ, г. Обнинск, Россия

**Гривцова Л.Ю.** — д.б.н., заведующая отделением клинической иммунологии Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ, г. Обнинск, Россия

**Саяпина Е.В.** — к.м.н., заведующая отделением трансфузиологии Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ, г. Обнинск, Россия

**Семенова Н.С.** — младший научный сотрудник отделения клинической иммунологии Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ, г. Обнинск, Россия

**Мушкарина Т.Ю.** — научный сотрудник отделения клинической иммунологии Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ, г. Обнинск, Россия

**Иванов С.А.** — д.м.н., член-корр. РАН, директор Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ, г. Обнинск; профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики имени В.П. Харченко Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

**Каприн А.Д.** — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ, г. Обнинск; заведующий кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; директор Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Authors:**

**Gelm Yu.V.**, Researcher, Department of Clinical Immunology, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre, a Branch of National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation

**Grivtsova L. Yu.**, PhD, MD (Biology), Head, Department of Clinical Immunology, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre, a Branch of National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation

**Sayapina E.V.**, PhD (Medicine), Head, Department of Transfusiology, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre, a Branch of National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation

**Semenova N.S.**, Junior Researcher, Department of Clinical Immunology, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre, a Branch of National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation

**Mushkarina T. Yu.**, Researcher, Department of Clinical Immunology, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre, a Branch of National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation

**Ivanov S.A.**, PhD, MD (Medicine), Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Director, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre, a Branch of National Medical Research Radiological Centre, Obninsk; Professor, V. Kharchenko Department of Oncology and Radiology, Medical Institute, P. Lumumba Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

**Kaprin A.D.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, General Director, National Medical Research Radiological Center, Obninsk; Head, V. Kharchenko Department of Oncology and Radiology, Medical Institute, P. Lumumba Peoples Friendship University of Russia; Director, P. Herzen Moscow Oncology Research Institute, a Branch of National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

---

Поступила 26.05.2025

Отправлена на доработку 20.06.2025

Принята к печати 25.06.2025

---

Received 26.05.2025

Revision received 20.06.2025

Accepted 25.06.2025

## МЕЖГЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ФАКТОРА TNF $\alpha$ , IL-17 И ОСТЕОПРОТЕГЕРИНА В ИММУНОПАТОГЕНЕЗЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА У РУССКОГО НАСЕЛЕНИЯ ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ

Чумачёва Ю.В., Сташкевич Д.С., Сулова Т.А., Шмелькова Д.М.,  
Бурмистрова А.Л.

ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

**Резюме.** Ревматоидный артрит (РА) – хроническое системное аутоиммунное заболевание, которое поражает преимущественно мелкие суставы, вызывая стойкую боль, утрату функции и снижение качества жизни пациентов. Патологический процесс характеризуется персистирующим синовиальным воспалением, разрушением хряща и субхондральной кости, а также экстраартикулярными проявлениями, затрагивающими сердечно-сосудистую, легочную и нервную системы. Ключевое звено патогенеза составляет дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных медиаторов, среди которых особое место занимают фактор некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ ), интерлейкины IL-17A и IL-17F, а также остеопротегерин (TNFRSF11B), регулирующий дифференцировку остеокластов. Настоящее исследование было направлено на оценку вклада полиморфизмов генов *TNFA*, *IL17A*, *IL17F* и *TNFRSF11B* в индивидуальную восприимчивость к РА у представителей русского населения Челябинской области. Мы предположили, что не отдельные однонуклеотидные вариации, а их совокупные многолокусные комбинации вносят основной вклад в развитие заболевания. Поэтому особое внимание уделялось поиску межгенных взаимодействий, которые остаются недооцененными в традиционных ассоциационных исследованиях. Генотипирование проводилось методом ПЦР. Для анализа использован алгоритм сокращения многофакторной размерности (MDR), позволяющий формировать прогностические модели на базе классификации «случай–контроль» и оценивать устойчивость результатов посредством десятикратной перекрестной проверки, а также тестирования перестановками. Алгоритм выявил три наиболее информативные комбинации, включающие от четырех до шести SNP, каждая из которых продемонстрировала статистическую значимость и высоким коэффициентом точности предсказания. При этом значения согласованности в перекрестной валидации превышали 9/10, что свидетельствует о высокой воспроизводимости моделей. Полученные результаты подтверждают, что комплексный анализ многолокусных генотипов обладает более высокой информативностью, чем рассмотрение отдельных маркеров, и может использоваться для стратификации пациентов

### Адрес для переписки:

Чумачёва Юлия Владимировна  
ФГБОУ ВО «Челябинский государственный  
университет»  
454001, Россия, г. Челябинск,  
ул. Братьев Кашириных, 129.  
Тел.: 8 (999) 585-01-69.  
E-mail: julia\_konata@mail.ru

### Address for correspondence:

Yulia V. Chumacheva  
Chelyabinsk State University  
129 Brat'yev Kashirinykh St  
Chelyabinsk  
454001 Russian Federation  
Phone: +7 (999) 585-01-69.  
E-mail: julia\_konata@mail.ru

### Образец цитирования:

Ю.В. Чумачёва, Д.С. Сташкевич, Т.А. Сулова,  
Д.М. Шмелькова, А.Л. Бурмистрова «Межгенные  
взаимодействия TNF $\alpha$ , IL-17 и остеопротегерина  
в иммунопатогенезе ревматоидного артрита  
у русского населения Челябинской области»  
// Медицинская иммунология, 2026. Т. 28, № 1.  
С. 127-134. doi: 10.15789/1563-0625-ИО-3221

© Чумачёва Ю.В. и соавт., 2026

Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### For citation:

Yu.V. Chumacheva, D.S. Stashkevich, T.A. Suslova,  
D.M. Shmelkova, A.L. Burmistrova "Intergenic  
interactions of TNF $\alpha$ , IL-17, and osteoprotegerin in the  
immunopathogenesis of rheumatoid arthritis in the  
population of Chelyabinsk Region", *Medical Immunology  
(Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2026, Vol. 28, no. 1,  
pp. 127-134.  
doi: 10.15789/1563-0625-ИО-3221

© Chumacheva Yu.V. et al., 2026

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

DOI: 10.15789/1563-0625-ИО-3221

по риску, ранней диагностики и разработки персонализированных профилактических стратегий при помощи таргетных антицитокиновых терапий. Дальнейшие исследования подтвердят эти выводы на более крупных выборках.

*Ключевые слова:* полиморфизм, TNFRSF11B, OPG, TNFA, IL-17, ревматоидный артрит, русская популяция, полиморфизм гена, MDR-анализ

## INTERGENIC INTERACTIONS OF TNF $\alpha$ , IL-17, AND OSTEOPROTEGERIN IN THE IMMUNOPATHOGENESIS OF RHEUMATOID ARTHRITIS IN THE RUSSIAN POPULATION OF CHELYABINSK REGION

Chumacheva Yu.V., Stashkevich D.S., Suslova T.A., Shmelkova D.M., Burmistrova A.L.

*Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation*

**Abstract.** Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic systemic autoimmune disease that predominantly affects small joints, causing persistent pain, functional impairment, and a marked reduction in patients' quality of life. The pathological process is characterized by ongoing synovial inflammation, destruction of cartilage and subchondral bone, and extra-articular manifestations involving the cardiovascular, pulmonary, and nervous systems. A key pathogenetic factor seems to be an imbalance between pro- and anti-inflammatory mediators, among which tumour necrosis factor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), interleukins IL-17A and IL-17F, and osteoprotegerin (TNFRSF11B), a regulator of osteoclast differentiation, play central roles. The present study aimed to assess the contribution of polymorphisms in the *TNFA*, *IL17A*, *IL17F*, and *TNFRSF11B* genes to individual susceptibility to RA in the Russian population of the Chelyabinsk Region. We hypothesized that the major genetic impact on disease development may be produced not only by single nucleotide variants but also by their combined multilocus constellations. Special attention was given to intergenic interactions, which are often underestimated in most association studies. Genotyping was performed by polymerase chain reaction (PCR). To evaluate the data, we applied the multifactor dimensionality reduction (MDR) algorithm, which constructs predictive case-control models and evaluates their robustness by means of ten-fold cross-validation and permutation testing. The algorithm identified three most informative combinations comprising four to six SNPs each; every combination showed statistical significance and high predictive accuracy. Cross-validation consistency values exceeded 9/10, indicating excellent reproducibility of the models. These findings confirm that a comprehensive multilocus genotype analysis is more informative than examining individual markers alone and it may be used for patient risk stratification, early diagnosis, and development of personalised preventive strategies based on targeted anti-cytokine therapies. Further studies in larger cohorts are needed to validate these results.

*Keywords:* gene polymorphism, TNFRSF11B, OPG, TNFA, IL-17, rheumatoid arthritis, Russian population, gene polymorphism, MDR statistics

### Введение

Ревматоидный артрит (РА) относится к наиболее распространенным аутоиммунным заболеваниям, характеризующимся хроническим воспалением суставов и системными проявлениями. Механизмы его развития остаются сложными и многофакторными, в том числе из-за вовлечения генетических, иммунологических и экологических факторов [6]. Иммунопатогенез ревматоидного артрита напрямую связан с участием биологической активностью цитокинов, таких как TNF $\alpha$ , IL-17 и остеопротегерин (OPG). Их взаимодействие влияет на формирование воспа-

лительного ответа, деструкцию костной ткани и развитие необратимых изменений в суставах [10]. Они регулируют и поддерживают хроническое воспаление в суставах, способствуют разрушению костной ткани и вызывают системные проявления заболевания. Именно дисбаланс между про- и противовоспалительными медиаторами лежит в основе аутоиммунных процессов при РА, а взаимодействие TNF $\alpha$ , IL-17 и OPG определяет тяжесть течения и прогрессирование патологии [2].

За последние годы накоплено достаточно сведений о том, что цитокины TNF $\alpha$  и IL-17 способны взаимно усиливать свою продукцию, обостряя

воспалительные реакции и ускоряя костную резорбцию [3]. В то же время белок OPG, синтезируемый геном *TNFRSF11B*, играет критическую роль в регуляции ремоделирования костной ткани, подавляя взаимодействие лигандов RANK с остеокластами [10]. Однако детальное понимание механизмов, определяющих эти межгенные взаимодействия, все еще остается неполным, особенно с учетом этнических особенностей и локальных генетических вариаций.

TNF $\alpha$  является одним из ключевых медиаторов воспаления, участвующих в запуске и поддержании аутоиммунного процесса при РА. Его избыточная продукция способствует усилению синовита, привлекает в воспалительный очаг мононуклеарные клетки и формирует благоприятные условия для разрушения костной и хрящевой ткани [2]. Ген *TNFA* содержит несколько функционально значимых полиморфных сайтов в промоторной области, в том числе -863C/A, -238G/A и -1031T/C, которые могут влиять на эффективность транскрипции и уровень продукции цитокина [7]. Повышенная экспрессия TNF $\alpha$  при определенных вариантах аллелей ассоциируется с более тяжелым течением РА и быстрой прогрессией эрозивных изменений в суставах, тогда как «благоприятные» варианты могут быть сопряжены с умеренным воспалительным ответом и более благоприятным прогнозом.

Семейство IL-17 объединяет несколько цитокинов, включая IL-17A и IL-17F, которые преимущественно вырабатываются Th17-лимфоцитами и играют ведущую роль в формировании и поддержании воспалительных процессов [11]. Они способствуют активному привлечению нейтрофилов, стимулируют синовиальные фибробласты, а совместно с TNF $\alpha$  усиливают синтез провоспалительных цитокинов и металлопротеиназ, что ускоряет разрушение костной и хрящевой ткани.

В случае ревматоидного артрита особое внимание уделяется полиморфным вариантам -197G/A гена *IL17A* и 7488T/C гена *IL17F*, поскольку они оказывают существенное влияние на структуру и синтез соответствующих белков. У носителей мутантного аллеля -197A в гене *IL17A*, как правило, наблюдается повышенный уровень продукции IL-17A [4]. При наличии мутантного аллеля 7488\*С в гене *IL17F* происходит замена His на Arg, при которой изменяется конформация белка, и в этом случае цитокин связывается со своим рецептором без передачи сигнала [12]. Результатом подобных генетических вариантов зачастую становится более выраженное воспаление, сопровождающееся стремительным развитием эрозий и невысокой эффективностью стандартной терапии при РА.

Белок OPG выполняет защитную функцию в костном ремоделировании, блокируя связывание RANKL с рецептором RANK на остеокластах и тем самым снижая их активность и дифференцировку. Наличие полиморфизма в точке 1181G>С гена *TNFRSF11B*, как показывают исследования, способно приводить к изменению уровня или стабильности белка, оказывая влияние на способность организма противостоять деструкции костной ткани при РА. Сниженная экспрессия белка OPG или его функционально ослабленный вариант могут усугублять эрозивные изменения за счет неконтролируемой активности остеокластов [13].

В совокупности рассматриваемые нами полиморфные варианты, -308G/A (rs1800629), -238G/A (rs361525), -1031T/C (rs1799964) гена *TNFA*, -197G/A (rs2275913) гена *IL17A*, 7488T/C (rs763780) гена *IL17F* и 1181G/C (rs2073618) гена *TNFRSF11B*, формируют комплексное влияние на предрасположенность к РА. Высокие уровни TNF $\alpha$  и IL-17 синергично усиливают воспалительный ответ, тогда как продукция функционально ослабленного белка OPG дополнительно обостряет деструктивные процессы, ускоряя потерю костной массы. Взаимодействие данных полиморфизмов может проявляться в индивидуальной вариабельности клинических признаков, скорости прогрессирования заболевания и в ответе на терапию.

**Цель исследования** – формирование моделей межгенных взаимодействий полиморфных вариантов генов *TNFA*, *IL17A*, *IL17F* и *TNFRSF11B* у больных РА на основе метода сокращения многофакторной размерности.

## Материалы и методы

Группа русских Челябинской области с диагнозом «РА» в количестве 141 человек (118 человек – женщины, 23 человека – мужчины) была отображена врачами-ревматологами вне зависимости от пола, клинического варианта и тяжести заболевания. Группа сравнения составляла 165 кадровых доноров стволовой клетки ГБУЗ «ЧОСПК» (72 человек – женщины, 93 человека – мужчины), проживающих в г. Челябинске и Челябинской области. Генотипирование полиморфных локусов -308G/A (rs1800629) гена *TNFA*, -197G/A (rs2275913) гена *IL17A*, 7488T/C (rs763780) гена *IL17F* и 1181G/C (rs2073618) гена *TNFRSF11B* проводили методом аллель-специфической ПЦР (реактивы ООО «НПФ Литех», Россия). А для полиморфизмов -238G/A (rs361525), -1031T/C (rs1799964) гена *TNFA* был проведен ПЦР с последующей обработкой ампликонов эндонуклеазами рестрикции (праймеры производства НПК «Синтол», Москва, Россия; рестриктаза BamHI и VriI ООО «СибЭнзим», Новосибирск, Россия).

Для расчета достоверности различий аллелей и генотипов использовали: критерий  $\chi^2$ , OR с расчетом 95% ДИ. Во всех случаях различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ . Монолокусный анализ исследуемых генов был проведен в более ранних работах [7, 8, 9].

Для выявления межгенных взаимодействий применяли метод многомерного снижения размерности (MDR) в версии 3.0.2 (<http://www.multifactorialdimensionalityreduction.org>). Этот подход основывается на идее группировки многолокусных генотипов по уровням риска (низкий или высокий), что дает возможность сократить число проверяемых гипотез и упростить интерпретацию результатов.

В ходе работы использовался исчерпывающий поиск (Exhaustive search), перебирающий все возможные комбинации полиморфных локусов, ассоциированных с развитием РА. Далее отбирались комбинации, максимально устойчивые к перекрестной проверке, а также демонстрирующие высокие значения сбалансированной точности (balanced accuracy). Наиболее информативными считались модели, которые обеспечивали воспроизводимость не менее 90% и имели статистическую значимость на уровне  $p < 0,05$ .

Математической базой MDR выступает непараметрический кластерный анализ, не зависящий от предварительных предположений о характере распределения данных. Многократная перекрестная проверка, заложенная в алгоритм, позволяет выявить оптимальную модель генетического взаимодействия, демонстрирующую наивысшую точность предсказания риска и минимальную ошибку. Благодаря этому метод MDR широко применяется в генетико-эпидемиологических исследованиях для оценки вклада совокупности генетических факторов в развитие сложных заболеваний, в том числе ревматоидного артрита [1, 5].

## Результаты

Ранее нами проведен анализ распределения аллелей и генотипов исследуемых генов у больных РА русской популяции Челябинской области, который показал, что частоты биомаркерных и протекторных аллелей и генотипов заметно различались у женщин, что подтверждается половым диморфизмом патологии [7, 8, 9]. Учитывая это, в данном исследовании мы оценили, как установленные ранее особенности частот распределения у женщин, больных РА, отражаются на полученных моделях межгенных взаимодействий методом MDR.

В результате исследования были автоматически сгенерированы модели межгенных взаимодействий для всей выборки, которые представлены в таблице 1.

В результате анализа оптимальным межгенным взаимодействием и исходя из максимальных значений коэффициента перекрестной проверки и наибольшей точностью предсказания были установлены три модели (табл. 1):

– Модель 1. Состоит из четырех генов: *TNFRSF11B* +1181\*GC, *TNF* -308\*GA, *IL17A* -197\*GA, *IL17F* +7488\*TC; характеризуется 100%-ной воспроизводимостью и точностью предсказания 54%.

– Модель 2. Состоит из пяти генов: *TNFRSF11B* +1181\*GC, *TNF* -308\*GA, *TNF* -1031\*TC, *IL17A* -197\*GA, *IL17F* +7488\*TC; характеризуется 100%-ной воспроизводимостью и точностью предсказания 58%.

– Модель 3. Состоит из шести генов: *TNFRSF11B* +1181\*GC, *TNF* -308\*GA, *TNF* -1031\*TC, *TNF* -238\*GA, *IL17A* -197\*GA, *IL17F* +7488\*TC; характеризуется 100%-ной воспроизводимостью и точностью предсказания 60%.

Следует отметить, что все три модели характеризуются невысокой точностью предсказания, но все модели обладают высокой воспроизводимостью.

Для наглядного представления и более глубокого понимания связей между выявленными многолокусными комбинациями была построена сеть межгенных взаимодействий при помощи алгоритма Фрюхтермана–Рейнгольда. Алгоритм Фрюхтермана–Рейнгольда применен для визуализации генов и их связей. Характер межгенных взаимодействий генов *TNFA*, *IL17A*, *IL17F* и *TNFRSF11B* представлен на рисунке 1 (см. 3-ю стр. обложки).

Исходя из данного построенного графа наибольший индивидуальный вклад в модель развития РА вносят гены (представлены в порядке убывания) *TNF* -308\*GA (2,97%), *TNFRSF11B* +1181\*GC (1,96%), *TNF* -238\*GA (1,38%) и *IL17F* +7488\*TC (1,23%). Варианты *IL17* -A-197\*GA и *TNF* -1031\*TC имеют сравнительно низкие показатели (0,13% и 0,03% соответственно). Также в данной модели преобладают отрицательные взаимодействия, указывающие, что при наличии обоих вариантов SNP совместный вклад в развитие РА меньше, чем сумма их индивидуальных эффектов. Наибольший индивидуальный вклад в формирование признака вносят *TNF* -308\*GA, *TNFRSF11B* +1181\*GC и *TNF* -238\*GA, однако при парном анализе все исследованные SNP демонстрируют в основном не синергетические, а избыточные (редундантные) взаимодействия.

Согласно литературным данным, РА чаще поражает женщин, в связи с чем актуальным является поиск дополнительных факторов риска развития РА в группе женщин. Модели межгенных взаимодействий у женщин представлены в таблице 2.

ТАБЛИЦА 1. МОДЕЛИ МЕЖГЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ SNPs ГЕНОВ *IL17A*, *IL17F*, *TNFRSF11B* И *TNFA*

TABLE 1. MODELS OF INTERGENIC INTERACTIONS OF SNPs OF *IL17A*, *IL17F*, *TNFRSF11B* AND *TNFA* GENES

Модель Model	Диагностическая эффективность; (чувствительность; специфичность), % Diagnostic effectiveness (sensitivity; specificity), %	Отношение шансов (95% ДИ) Odds ratio (95% CI)	Значимость модели Significance of the model	Точность предсказания Accuracy of prediction	Надежность модели в кросс-проверке (воспроизводимость) Reliability of the model in cross- validation (reproducibility)
<b>Автоматически сгенерированные модели</b> Automatically generated models					
<i>TNF -308*GA</i>	58,5 (42,03%; 75,18%)	2,2 (1,31-3,67)	9,15 ( $p = 0,0025$ )	0,53	6/10
<i>TNFRSF11B +1181*GC</i> , <i>TNF -308*GA</i>	60,7 (77,5%; 43,8%)	2,69 (1,59-4,53)	14,13 ( $p = 0,0002$ )	0,53	5/10
<i>TNFRSF11B +1181*GC</i> , <i>TNF -308*GA</i> , <i>IL17F</i> <i>+7488*TC</i>	64,4 (63,77%; 64,96%)	3,26 (1,99-5,35)	22,7 ( $p < 0,0001$ )	0,56	8/10
<i>TNFRSF11B +1181*GC</i> , <i>TNF -308*GA</i> , <i>IL17A</i> <i>-197*GA</i> , <i>IL17F +7488*TC</i>	68,7 (71,74%; 65,69%)	4,86 (2,91-8,11)	38,7 ( $p < 0,0001$ )	0,54	10/10
<i>TNFRSF11B +1181*GC</i> , <i>TNF -308*GA</i> , <i>TNF</i> <i>-1031*TC</i> , <i>IL17A -197*GA</i> , <i>IL17F +7488*TC</i>	72,7 (63,77%; 81,75%)	7,88 (4,53-13,74)	58,9 ( $p < 0,0001$ )	0,58	10/10
<i>TNFRSF11B +1181*GC</i> , <i>TNF -308*GA</i> , <i>TNF</i> <i>-1031*TC</i> , <i>TNF -238*GA</i> , <i>IL17A -197*GA</i> , <i>IL17F</i> <i>+7488*TC</i>	75,3 (65,2%; 85,4%)	10,97 (6,08-19,78)	73,4 ( $p < 0,0001$ )	0,6	10/10

В результате анализа оптимальным межгенным взаимодействием, исходя из наибольшей воспроизводимости (коэффициента перекрестной проверки) и показателей точности предсказания, были выделены три модели (табл. 2):

– Модель 1. Состоит из четырех генов: *TNFRSF11B +1181\*GC*, *TNF -308\*GA*, *IL17A -197\*GA*, *IL17F +7488\*TC*; характеризуется 90%-ной воспроизводимостью и точностью предсказания 57%.

– Модель 2. Состоит из пяти генов: *TNFRSF11B +1181\*GC*, *TNF -308\*GA*, *TNF -1031\*TC*, *IL17A -197\*GA*, *IL17F +7488\*TC*; характеризуется 100%-ной воспроизводимостью и точностью предсказания 51%.

– Модель 3. Состоит из шести генов: *TNFRSF11B +1181\*GC*, *TNF -308\*GA*, *TNF -238\*GA*, *TNF -1031\*TC*, *IL17A -197\*GA*, *IL17F +7488\*TC*; характеризуется 100%-ной воспроизводимостью и точностью предсказания 51%.

Отмечается, что по мере усложнения модели (от четырех до шести локусов) возрастает диагностическая эффективность и отношение шансов, а также сохраняется высокая воспроизводимость результатов. При этом, несмотря на то, что в последних двух моделях точность предсказания формально несколько ниже (51%), суммарная чувствительность/специфичность (диагностическая эффективность) и сила ассоциации являются максимальными именно в многолокусных моделях.

Для наглядного представления и понимания связей между многолокусными комбинациями полиморфизмов была также построена сеть межгенных взаимодействий при помощи алгоритма Фрюхтермана–Рейнгольда. Характер межгенных взаимодействий генов у женского пола представлен на рисунке 2 (см. 3-ю стр. обложки).

Таким образом, ген *TNFRSF11B +1181\*GC* демонстрирует самый высокий «главный эффект»

ТАБЛИЦА 2. МОДЕЛИ МЕЖГЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ SNPs ГЕНОВ *IL17A*, *IL17F*, *TNFRSF11B* И *TNFA* У ЖЕНСКОГО ПОЛА

TABLE 2. MODELS OF INTERGENIC INTERACTIONS OF SNPs OF *IL17A*, *IL17F*, *TNFRSF11B* AND *TNFA* GENES IN THE FEMALE

Модель Model	Диагностическая эффективность (чувствительность; специфичность), % Diagnostic effectiveness (sensitivity; specificity), %	Отношение шансов (95% ДИ) Odds ratio (95% CI)	Значимость модели Significance of the model	Точность предсказания Accuracy of prediction	Надежность модели в кросс-проверке (воспроизводимость) Reliability of the model in cross- validation (reproducibility)
<b>Автоматически сгенерированные модели</b> Automatically generated models					
<i>TNFRSF11B</i> +1181*GC	62,4 (60,9%; 65,5%)	2,9 (1,51-5,76)	10,3 (p = 0,0013)	0,63	10/10
<i>TNFRSF11B</i> +1181*GC, <i>IL-17A</i> -197*GA	58,8 (46,96%; 83,64%)	4,53 (2,03-10,10)	14,93 (p = 0,0001)	0,57	7/10
<i>TNFRSF11B</i> +1181*GC, <i>TNF</i> -308*GA, <i>IL17A</i> -197*GA	62,3 (53,04%; 83,64%)	5,77 (2,6-12,9)	20,7 (p < 0,0001)	0,57	9/10
<i>TNFRSF11B</i> +1181*GC, <i>TNF</i> -308*GA, <i>IL17A</i> -197*GA, <i>IL17F</i> +7488*TC	66,5 (57,4%; 85,5%)	7,9 (3,43-18,25)	27,8 (p < 0,0001)	0,57	9/10
<i>TNFRSF11B</i> +1181*GC, <i>TNF</i> -308*GA, <i>TNF</i> -1031*TC, <i>IL17A</i> -197*GA, <i>IL17F</i> +7488*TC	70,6 (62,6%; 87,3%)	11,5 (4,8-27,6)	37,2 (p < 0,0001)	0,5107	10/10
<i>TNFRSF11B</i> +1181*GC, <i>TNF</i> -308*GA, <i>TNF</i> -238*GA, <i>TNF</i> -1031*TC, <i>IL17A</i> -197*GA, <i>IL17F</i> +7488*TC	71,2 (62,6%; 89,1%)	13,67 (5,4-34,6)	40,1 (p < 0,0001)	0,5055	10/10

(5,09%), являясь основным маркером в данной модели у женщин. Следующими по величине вклада идут *TNF* -308\*GA и *IL17A* -197\*GA. Минимальным (фактически нулевым) оказался вклад *TNF* -1031\*TC. Самые «сильные» отрицательные взаимодействия (синий цвет) представлены между генами *TNFRSF11B* +1181\*GC и *TNF* -308\*GA (-1,73%), *TNFRSF11B* +1181\*GC и *IL17F* +7748\*TC (-1,67%), *TNF* -308\*GA и *IL17F* +7748\*TC (-1,55%). Эти пары проявляют наиболее выраженную редундантность, когда совместное влияние генов существенно «ослабляет» их суммарный эффект. Межгенное взаимодействие *IL17A* -197\*GA и *TNFRSF11B* +1181\*GC представлено умеренной синергией (0,37%) (оранжевый цвет). Несмотря на то, что их уровень синергии невысок, он показывает, что комбинация вариаций в *IL17A* -197\*GA и *TNFRSF11B*

+1181\*GC может иметь специфическое значение, которое стоит дополнительно исследовать (например, в плане функциональных взаимодействий между путями TNF $\alpha$ /IL-17 и сигнальным путем через OPG/RANK/RANKL).

## Обсуждение

В ходе настоящего исследования выявлен вклад и характер взаимодействия полиморфизмов генов *TNFA*, *IL17A*, *IL17F* и *TNFRSF11B* в развитие предрасположенности к ревматоидному артриту. Установлено, что наиболее сложные модели, включающие комбинации четырех и более SNP, обладают максимальными показателями диагностической эффективности, высокой воспроизводимостью и наиболее выраженным отношением шансов. При этом выявлено преобладание отрицательных взаимодействий между

генами, что указывает на «ослабление» их суммарного вклада при совместном рассмотрении. Исключением стал умеренный синергизм между генами *IL17A* и *TNFRSF11B* у женщин, который может свидетельствовать о потенциально усиливающем эффекте данных генов при их определенных генотипах.

Наибольший индивидуальный вклад в развитие РА у женщин продемонстрировали полиморфные варианты генов *TNFRSF11B* \*1181GC

и *TNFA* \*-308GA, в то время как *TNFA* \*-1031TC оказался практически нейтральным.

## Заключение

Полученные результаты подтверждают важность генетического анализа при изучении патогенеза ревматоидного артрита. Учет межгенных взаимодействий позволяет глубже понять механизмы системного воспаления и костной деструкции, вносящих вклад в клинические проявления и прогрессию ревматоидного артрита.

## Список литературы / References

1. Вавилин В.А., Горева О.Б., Шебуняева Я.Ю., Макарова С.И., Войтко М.С., Гришанова А.Ю., Поспелова Т.И. Роль полиморфных вариантов генов *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP1A1* и *CYP2D6* в развитии органотоксических эффектов химиотерапии у больных лимфомой Ходжкина // Фармакогенетика и фармакогеномика, 2024. № 1. С. 31-43. [Vavilin V.A., Goreva O.B., Shebunyaeva Ya.Yu., Makarova S.I., Voitko M.S., Grishanova A.Yu., Pospelova T.I. The role of polymorphic variants of the *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP1A1* and *CYP2D6* genes in the development of genotoxic effects of chemotherapy in patients with Hodgkin's lymphoma. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*, 2024, no. 1, pp. 31-43. (In Russ.)]
2. Зиядуллаев Ш.Х., Ташкенбаева Э.Н., Киреев В.В., Суяров А.А. Иммунологические маркеры системного воспаления при ревматоидном артрите // Вестник экстренной медицины. 2020. Т. 13, № 5. С. 102-111. [Ziyadullaev S.K., Ashenbayeva E.N., Kireev V.V., Suyarov A.A. Immunological markers of systemic inflammation in rheumatoid arthritis. *Vestnik ekstrennoy meditsiny = Bulletin of Emergency Medicine*, 2020, Vol. 13, no. 5, pp. 102-111. (In Russ.)]
3. Игнатенко Г.А., Немсадзе И.Г., Минович Е.Д., Чурилов А.В., Майлян Э.А., Глазков А.Э., Румянцева З.С. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани и патогенезе постменопаузального остеопороза. // Медицинский вестник Юга России, 2020. Т. 11, № 2. С. 6-18. [Ignatenko G.A., Nemsadze I.G., Mirovich E.D., Churilov A.V., Mailyan E.A., Glazkov A.E., Rumyantseva Z.S. The role of cytokines in bone remodeling and the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *Meditinskiy vestnik Yuga Rossii = Medical Bulletin of the South of Russia*, 2020, Vol. 11, no. 2, pp. 6-18. (In Russ.)]
4. Костарева О.С. Интерлейкин-17: функциональные и структурные особенности; использование в качестве терапевтической мишени // Успехи биологической химии, 2019. Т. 59. С. 393-418. [Kostareva O.S. Interleukin-17: functional and structural features; use as a therapeutic target. *Uspekhi biologicheskoy khimii = Advances in Biological Chemistry*, 2019, Vol. 59, pp. 393-418. (In Russ.)]
5. Лебедь Т.Л., Жур Н.В., Шепелевич Н.В. Снижение многофакторной размерности (MDR-анализ) в генетических исследованиях // Российский журнал информационных технологий в спорте, 2024. № 3. С. 16-21. [Lebed T.L., Zhur N.V., Shepelevich N.V. Reduction of multifactorial dimension (MDR analysis) in genetic research. *Rossiyskiy zhurnal informatsionnykh tekhnologiy v sporte = The Russian Journal of Information Technologies in Sports*, 2024, no. 3, pp. 16-21. (In Russ.)]
6. Рыкунова А.Я., Зверев Я.Ф. Современные представления о патогенезе ревматоидного артрита // Патологическая физиология и экспериментальная терапия, 2024. Т. 68, № 4. С. 59-70. [Rykunova A.Ya., Zverev Ya.F. Modern concepts of the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya = Pathological Physiology and Experimental Therapy*, 2024, Vol. 68, no. 4, pp. 59-70. (In Russ.)]
7. Сташкевич Д.С., Хромова Е.Б., Девальд И.В., Ходус Е.А., Бурмистрова А.Л. Расширенные гаплотипы на основе редких однонуклеотидных полиморфизмов *TNFA* и *HLA DRB1* в ассоциации с ревматоидным артритом // Российский иммунологический журнал, 2021. Т. 24, № 4. С. 555-562. [Stashkevich D.S., Khromova E.B., Dewald I.V., Hodus E.A., Burmistrova A.L. Expanded haplotypes based on rare single nucleotide polymorphisms *TNF A* and *HLA DRB1* in association with rheumatoid arthritis. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2021, Vol. 24, no. 4, pp. 555-562. (In Russ.)] doi: 10.46235/1028-7221-1053-ЕНВ.
8. Шмелькова Д.М., Сташкевич Д.С., Сулова Т.А., Девальд И.В. Однонуклеотидный полиморфизм *IL-17F* как возможный биомаркер ревматоидного артрита в русской популяции Челябинской области и его неравновесное сцепление с *IL-17A* // Российский иммунологический журнал, 2024. Т. 27, № 3. С. 523-530. [Shmelkova D.M., Stashkevich D.S., Suslova T.A., Devald I.V. Single nucleotide polymorphism of *IL-17F* as a possible biomarker of rheumatoid arthritis in the Russian population of the Chelyabinsk region and its nonequilibrium coupling with *IL-17A*. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2024, Vol. 27, no. 3, pp. 523-530. (In Russ.)] doi: 10.46235/1028-7221-16775-SNP.

9. Чумачева Ю.В., Сташкевич Д.С., Девальд И.В., Сулова Т.А. Однонуклеотидный полиморфизм остеопротегерина как возможный биомаркер ревматоидного артрита в башкирской популяции Челябинской области // Российский иммунологический журнал, 2023. Т. 26, № 4. С. 521-526. [Chumacheva Yu.V., Stashkevich D.S., Devald I.V., Suslova T.A. Single nucleotide polymorphism of osteoprotegerin as a possible biomarker of rheumatoid arthritis in the Bashkir population of the Chelyabinsk region. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2023, Vol. 26, no. 4, pp. 521-526. (In Russ.)] doi: 10.46235/1028-7221-13964-SNP.

10. Юрова К.А., Хазиахметова О.Г., Мелашенко В.В., Норкин И.К., Иванов П.А., Хлусов И.А., Шунькин Е.О., Тодосенко Н.М., Мелашенко Е.С., Литвинова Л.С. Клеточно-молекулярные аспекты воспаления, ангиогенеза и остеогенеза // Цитология, 2020. Т. 62, № 5. С. 305-315. [Yurova K.A., Khaziakhmetova O.G., Malashenko V.V., Norkin I.K., Ivanov P.A., Khlusov I.A., Shunkin E.O., Todosienko N.M., Melashchenko E.S., Litvinova L.S. Cellular and molecular aspects of inflammation, angiogenesis and osteogenesis. *Tsitologiya = Tsitologiya*, 2020, Vol. 62, no. 5, pp. 305-315. (In Russ.)]

11. Gaffen S.L. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat. Rev. Immunol.*, 2009, Vol. 9, no. 8, pp. 556-567.

12. Kawaguchi M., Takahashi D., Hizawa N., Suzuki S., Matsukura S., Kokubu F., Maeda Y., Fukui Y., Konno S., Huang S.-K., Nishimura M., Adachi M. IL-17F sequence variant (His161Arg) is associated with protection against asthma and antagonizes wild-type IL-17F activity. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2006, Vol. 117, no. 4, pp. 795-801.

13. Nava-Valdivia C.A., Saldaña-Cruz A.M., Corona-Sanchez E.G., Murillo-Vazquez J.D., Moran-Moguel M.C., Salazar-Paramo M., Perez-Guerrero E.E., Vazquez-Villegas M.L., Bonilla-Lara D., Rocha-Muñoz A.D., Martín-Marquez B.T., Sandoval-García F., Martínez-García E.A., Fajardo-Robledo N.S., Ponce-Guarneros J.M., Ramírez-Villafañá M., Alcaraz-Lopez M.F., Gonzalez-Lopez L., Gamez-Nava J.I. Polymorphism rs2073618 of the TNFRSF11B (OPG) Gene and Bone Mineral Density in Mexican Women with Rheumatoid Arthritis. *J. Immunol. Res.*, 2017, Vol. 2017, 7680434. doi: 10.1155/2017/7680434.

---

**Авторы:**

**Чумачёва Ю.В.** — аспирант биологического факультета направления «Иммунология», старший лаборант кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

**Сташкевич Д.С.** — к.б.н., доцент, декан биологического факультета ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

**Сулова Т.А.** — к.м.н., врач КЛД отдела лабораторной диагностики лаборатории иммунологических исследований, доцент ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

**Шмелькова Д.М.** — аспирант биологического факультета направления «Иммунология», ассистент кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

**Бурмистрова А.Л.** — д.м.н., заведующая кафедрой микробиологии, иммунологии и общей биологии, ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

---

**Authors:**

**Chumacheva Yu.V.**, Postgraduate Student of the Faculty of Biology of the Direction "Immunology", Senior Laboratory Assistant of the Department of Microbiology, Immunology and General Biology, Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

**Stashkevich D.S.**, PhD (Biology), Associate Professor, Dean, Faculty of Biology, Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

**Suslova T.A.**, PhD (Medicine), Medical Doctor, Laboratory Diagnostics Department of the Laboratory of Immunological Research, Associate Professor, Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

**Shmelkova D.M.**, Postgraduate Student of the Faculty of Biology of the Direction "Immunology", Senior Laboratory Assistant of the Department of Microbiology, Immunology and General Biology, Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

**Burmistrova A.L.**, PhD, MD (Medicine), Head, Department of Microbiology, Immunology and General Biology, Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

---

Поступила 23.04.2025

Отправлена на доработку 30.04.2025

Принята к печати 25.06.2025

---

Received 23.04.2025

Revision received 30.04.2025

Accepted 25.06.2025

## **РОЛЬ ИЗМЕНЕНИЙ АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА КАК ФАКТОРА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА ПРИ АБДОМИНАЛЬНОМ СЕПСИСЕ**

**Осиков М.В.<sup>1, 2</sup>, Телешева Л.Ф.<sup>1</sup>, Конашов А.Г.<sup>1, 3</sup>, Конашов В.А.<sup>1, 3</sup>,  
Гусев А.В.<sup>1, 2</sup>, Бойко М.С.<sup>1</sup>, Сумеркина В.А.<sup>1</sup>, Минасова А.А.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», г. Челябинск, Россия

<sup>3</sup> ГАУЗ ОЗП «Городская клиническая больница № 8 г. Челябинск», г. Челябинск, Россия

**Резюме.** Иммунный ответ при абдоминальном сепсисе (АС) приводит к дисрегуляции врожденного и адаптивного иммунитета, с последующей иммуносупрессией. Летальность при АС достаточно высокая, необходимо продолжить углубленное изучение роли адаптивного иммунитета. Целью исследования — изучение роли изменений адаптивного иммунитета, как фактора неблагоприятного исхода при АС. Группы контроля — 63 условно здоровых лиц (33 женщины и 30 мужчин) без АС (группа 1). Исследовано 64 больных с АС в возрасте 32–82 лет. В соответствии с исходом выделена группа 2 (n = 46) с благоприятным исходом и группа 3 (n = 18) с летальным исходом. Исследования проводили на 1-е, 3-и и 7-е сутки. Общее количество лейкоцитов, лимфоцитов определяли на гематологическом анализаторе Sysmex XT-1800i/XT-2000i (Япония). Субпопуляционного состава лимфоцитов исследовали в периферической крови методом проточной цитофлуориметрии на проточном цитометре Navios 2/6 (Beckman Coulter, США) с применением конъюгатов моноклональных антител (Beckman Coulter, США). Методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли концентрацию иммуноглобулинов классов А, М, G (IgA, IgM, IgG) (АО «Вектор-Бест», Россия). На микропланшетном ридере (Labsystems multiskan Plus, Финляндия) определяли концентрацию циркулирующих иммунных комплексов с использованием тест-систем «ЦИК-ХЕМА» (ООО «Хема-Медика», Россия). Статистическую обработку результатов выполняли с помощью статистического пакета SPSS 17.0. При анализе клеточного состава адаптивного иммунитета у пациентов с АС выявлена лимфоцитопения: дефицит CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, иммунорегуляторного индекса, CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>, маркера ранней активации Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>). Получена значимая связь между выраженностью лейкоцитоза, лимфоцитопенией и исходом заболевания. При благоприятном исходе лимфоцитопения менее выражена, чем при неблагоприятном, также зафиксированы значимо большие значения субпопуляционного состава лимфоцитов: CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, иммунорегуляторного индекса, CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>56<sup>+</sup>. И только количество CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> лимфоцитов у

### **Адрес для переписки:**

Конашов Алексей Геннадьевич  
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный  
медицинский университет» Министерства  
здравоохранения РФ  
454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.  
Тел.: 8 (909) 081-14-56.  
E-mail: vladkag5@gmail.com

### **Address for correspondence:**

Alexey G. Konashov  
South Ural State Medical University  
64 Vorovsky St  
Chelyabinsk  
454092 Russian Federation  
Phone: +7 (909) 081-14-56.  
E-mail: vladkag5@gmail.com

### **Образец цитирования:**

М.В. Осиков, Л.Ф. Телешева, А.Г. Конашов,  
В.А. Конашов, А.В. Гусев, М.С. Бойко, В.А. Сумеркина,  
А.А. Минасова «Роль изменений адаптивного  
иммунитета как фактора неблагоприятного  
исхода при абдоминальном сепсисе» // Медицинская  
иммунология, 2026. Т. 28, № 1. С. 135-144.  
doi: 10.15789/1563-0625-TRO-3232

© Осиков М.В. и соавт., 2026

Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### **For citation:**

M.V. Osikov, L.F. Telesheva, A.G. Konashov, V.A. Konashov,  
A.V. Gusev, M.S. Boyko, V.A. Sumerkina, A.A. Minasova  
“The role of changes in adaptive immunity as a factor  
of unfavorable outcome in abdominal sepsis”, *Medical  
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2026,  
Vol. 28, no. 1, pp. 135-144.  
doi: 10.15789/1563-0625-TRO-3232

© Osikov M.V. et al., 2026

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

DOI: 10.15789/1563-0625-TRO-3232

выживших больных на протяжении 7 суток уменьшалось, по сравнению с группой неблагоприятного исхода. При неблагоприятном исходе АС выявлен более выраженный лейкоцитоз, что подчеркивает выраженность системного воспалительного ответа, что тесно ассоциируется с тяжестью течения и прогнозом АС. Отмечалась более выраженная лимфоцитопения, прогрессирующее снижение значений субпопуляций лимфоцитов по отношению к выжившим: CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, иммунорегуляторного индекса, CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>56<sup>+</sup>. Значения CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> лимфоцитов при летальном исходе были выше, чем при благоприятном. Результаты исследования подчеркивают необходимость учета состояния адаптивного иммунитета для более точной стратификации риска летального исхода и персонализации лечебной тактики.

*Ключевые слова: абдоминальный сепсис, адаптивный иммунитет, прогноз, лимфоциты, иммуноглобулины, прогностические маркеры*

## THE ROLE OF CHANGES IN ADAPTIVE IMMUNITY AS A FACTOR OF UNFAVORABLE OUTCOME IN ABDOMINAL SEPSIS

Osikov M.V.<sup>a, b</sup>, Telesheva L.F.<sup>a</sup>, Konashov A.G.<sup>a, c</sup>, Konashov V.A.<sup>a, c</sup>, Gusev A.V.<sup>a, b</sup>, Boyko M.S.<sup>a</sup>, Sumerkina V.A.<sup>a</sup>, Minasova A.A.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

<sup>b</sup> Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

<sup>c</sup> City Clinical Hospital No. 8, Chelyabinsk, Russian Federation

**Abstract.** Altered immune response in abdominal sepsis (AS) leads to dysregulation of innate and adaptive immunity, followed by immunosuppression. Mortality rates in AS are quite high, thus requiring continued in-depth study of the role of adaptive immunity in this condition. The aim of our study was to evaluate the role of changes in adaptive immunity as a factor of an unfavorable AS outcomes. The control groups consisted of 63 conditionally healthy individuals (33 women and 30 men, group 1). 64 patients with AS aged 32-82 years were also observed. According to their clinical outcomes, we discerned group 2 (n = 46) with a favorable outcome and group 3 (n = 18) with a fatal outcome. The studies were conducted on days 1, 3, and 7. The total number of leukocytes and lymphocytes was determined by the Sysmex XT-1800i/XT-2000i hematology analyzer (Japan). The subpopulation composition of lymphocytes was studied in peripheral blood by flow cytometry using Navios 2/6 flow cytometer (Beckman Coulter, USA) with monoclonal antibody conjugates (Beckman Coulter, USA). The concentrations of IgA, IgM, and IgG were determined by solid-phase enzyme immunoassay (JSC "Vector-Best", Russia). The contents of circulating immune complexes were determined with a microplate reader (Labsystems Multiskan Plus, Finland) using the CIK-HEMA test systems (Hema-Medica, Russia). Statistical processing of the results was performed using the statistical package SPSS 17.0. Analysis of adaptive immunity cells in patients with AS revealed lymphocytopenia: deficiency of CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, immunoregulatory index, CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>, marker of early activation of T lymphocytes (CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>). A significant relationship was found between the severity of leukocytosis, lymphocytopenia and the outcome of the disease. In cases of favorable outcome, lymphocytopenia was less pronounced than among patients with unfavorable one, along with significantly higher values of the lymphocyte subpopulations: CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, immunoregulatory index, CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>56<sup>+</sup>. Meanwhile, the number of CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> lymphocytes in the surviving patients was decreased over 7 days, as compared with the unfavorable outcome group. More pronounced leukocytosis was associated with unfavorable outcome of AS, thus emphasizing severity of the systemic inflammatory response, which is closely associated with severity of clinical course and prognosis of AS. There was a more pronounced lymphocytopenia, a progressive decrease in the following lymphocyte subpopulations compared to the survivors: CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, immunoregulatory index, CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>56<sup>+</sup>. The values of CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> lymphocytes in fatal cases were higher than in favorable cases. The results of our study emphasize the need to take into account the state of adaptive immunity in order to more accurately stratify the risk of death and personalize therapeutic strategies.

*Keywords: abdominal sepsis, adaptive immunity, prognosis, lymphocytes, immunoglobulins, prognostic markers*

## Введение

Абдоминальный сепсис (АС) – это синдром, в основе которого лежит системная воспалительная реакция организма на интраабдоминальную инфекцию, приводящий к острой органной дисфункции. Осложненные интраабдоминальные инфекции приводят к развитию местного или разлитого перитонита, что вызывает органную недостаточность и в итоге АС. АС остается одной из ведущих причин летальности в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Летальность при нем колеблется от 7,6% до 36% [15].

Иммунный ответ при АС приводит к дисрегуляции врожденного и адаптивного иммунитета, развитию системного воспалительного ответа, с последующей иммуносупрессией и неспособностью восстановить иммунный гомеостаз [4]. Нарушения адаптивного иммунного ответа увеличивают вероятность развития персистирующих, рецидивирующих, вторичных и нозокомиальных инфекций, которые часто приводят к смерти пациентов с АС [14].

Несмотря на достижения современной медицины, летальность при сепсисе сохраняется на высоком уровне, что подчеркивает необходимость углубленного изучения патогенетических механизмов заболевания, в том числе роли адаптивного иммунитета. Понимание особенностей изменения адаптивного иммунного ответа при АС с различным исходом позволит выявить новые прогностические маркеры, потенциальные терапевтические мишени, направленные на повышение выживаемости данной категории пациентов.

**Цель работы** – изучить роль изменений адаптивного иммунитета как фактора неблагоприятного исхода при АС.

## Материалы и методы

Проведен поперечный срез сплошным методом выборки по мере поступления пациентов с абдоминальной хирургической патологией в отделение реанимации и интенсивной терапии ГАУЗ ОЗП «ГКБ № 8 г. Челябинск», которым было выполнено оперативное лечение с санацией первичного очага в течение 1-х суток госпитализации. У всех больных диагностирован сепсис в соответствии с действующей концепцией «Сепсис-3» [16, 19]. Критерии включения: возраст старше 18 лет; наличие письменного информированного добровольного согласия; проведенное хирургическое вмешательство на органах брюшной полости в течение 1-х суток текущей госпитализации; наличие верифицированного очага интраабдоминальной инфекции (бактериологический посев и/или прямое наблюдение за очагом инфекции); наличие полиорганной недостаточности (по шкале SOFA > 2 баллов). Критерии

исключения: развитие интраабдоминальной инфекции в стационаре; предшествующая иммулотропная, антибактериальная терапия, прием антикоагулянтов в течение 90 суток; злокачественные новообразования; аутоиммунные, аллергические, иммунодефицитные заболевания в анамнезе; выявленные ранее наследственные нарушения системы гемостаза; беременность.

В качестве группы контроля обследовано 63 условно здоровых лица (33 женщины и 30 мужчин) без диагностированного АС (группа 1). Исследование проведено на 64 больных с АС в возрасте 32-82 лет. В соответствии с исходом АС выделена группа 2 (n = 46) с благоприятным исходом и группа 3 (n = 18) с летальным исходом. Исследования проводили на 1-е, 3-и и 7-е сутки. Для определения общего количества лейкоцитов, лимфоцитов использовали гематологический анализатор Sysmex XT-1800i/XT-2000i (Япония). Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов проводили в периферической крови методом проточной цитофлуориметрии на проточном цитометре Navios 2/6 (Beckman Coulter, США) с применением соответствующих конъюгатов моноклональных антител согласно рекомендациям производителя реагентов (Beckman Coulter, США). Были выделены и проанализированы следующие субпопуляции лимфоцитов: Т-лимфоциты (CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>), Т-хелперы (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>), Т-цитотоксические (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>), иммунорегуляторный индекс (T<sub>H</sub>/T<sub>ц</sub>), NK-Т-лимфоциты (CD3<sup>+</sup>56<sup>+</sup>), В-лимфоциты (CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>), маркеры ранней активации Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>), зрелые активированные Т-лимфоциты (CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>). Методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли концентрацию иммуноглобулинов классов А, М, G (IgA, IgM, IgG) (АО «Вектор-Бест», Россия). На микропланшетном ридере (Labsystems multiskan Plus, Финляндия) определяли концентрацию циркулирующих иммунных комплексов с использованием тест-систем «ЦИК-ХЕМА» (ООО «Хема-Медика», Россия). Статистическую обработку результатов выполняли с помощью статистического пакета SPSS 17.0. Для описания количественных величин рассчитывали медиану (Me), верхний и нижний квартили (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>). Проверка нормальности распределения проводилась с помощью Колмогорова–Смирнова. Сравнение групп пациентов по количественным показателям проводили с помощью критерия Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни. За уровень доверительной вероятности принималось значение p < 0,05.

## Результаты

Для пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом был характерен лейкоцитоз, более выраженный в группе неблагоприятного

исхода АС. При анализе общего количества лимфоцитов в обеих группах АС в сравнении с группой контроля выявлена лимфоцитопения. В случае благоприятного исхода отмечен значимый рост относительного количества лимфоцитов на 3-и и 7-е сутки. Для больных с неблагоприятным исходом АС наблюдалось статистически значимая лимфоцитопения в относительных значениях на 1-е, 3-и и 7-е сутки, а также в абсолютных на 1-е сутки в сравнении с группой благоприятного исхода. У пациентов с неблагоприятным исходом АС к 7-м суткам получена прогрессирующая лимфоцитопения (табл. 1).

В обеих группах АС были выявлены низкие значения числа  $CD45^+CD3^+$  лимфоцитов относительно группы контроля, с меньшими показателями при неблагоприятном исходе АС, как в абсолютных, так и в относительных числах. При благоприятном исходе АС абсолютное количество  $CD45^+CD3^+$  лимфоцитов постепенно снижается на 3-и и 7-е сутки. В группе неблагоприятного исхода АС выявлено снижение относительного и абсолютного количества  $CD3^+$  лимфоцитов в сравнении группой благоприятного исхода АС на 1-е, 3-и и 7-е сутки (табл. 1).

При АС в группах благоприятного и неблагоприятного исхода на 1-е, 3-и и 7-е сутки выявлен дефицит  $CD3^+CD4^+$  лимфоцитов в абсолютных значениях в сравнении с группой контроля. Аналогичные изменения отмечены и в относительных величинах, однако в группе благоприятного исхода показатели  $CD3^+CD4^+$  снижены лишь на 1-е сутки. В динамике при благоприятном исходе АС отмечен рост субпопуляции  $CD3^+CD4^+$  лимфоцитов к 7-м суткам. В группе пациентов с неблагоприятным исходом выявлено снижение относительного и абсолютного количества  $CD3^+CD4^+$  лимфоцитов к 7-м суткам в сравнении с аналогичными показателями на 1-е сутки. У пациентов с неблагоприятным исходом АС получено значимо низкое относительное количество  $CD3^+CD4^+$  лимфоцитов на 3-и и 7-е сутки, а абсолютное на 1-е, 3-и и 7-е сутки в сравнении с группой благоприятного исхода АС (табл. 1).

Абсолютное количество  $CD3^+CD8^+$  лимфоцитов в группе пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом АС было ниже значений группы контроля, а их относительное количество увеличивалось к 7-м суткам. В группе благоприятного исхода АС относительное количество  $CD3^+CD8^+$  лимфоцитов значимо увеличивалось на 3-и, 7-е сутки в сравнении с аналогичными показателями на 1-е сутки, а абсолютное имело тенденцию к снижению к 7-м суткам. У пациентов с неблагоприятным исходом АС относительное количество  $CD3^+CD8^+$  лимфоцитов также увеличивалось на 3-и и 7-е сутки, а абсолютное снижалось на 3-и и 7-е сутки. На этом фоне у пациентов с летальным исходом на 1-е сутки от-

носительные значения  $CD3^+CD8^+$  лимфоцитов были ниже аналогичных цифр группы благоприятного исхода, а на 7-е сутки значимо выше. Абсолютное количество  $CD3^+CD8^+$  значимо снижалось на 1-е и 3-и сутки в сравнении с выжившими больными (табл. 1).

При расчете иммунорегуляторного индекса было выявлено снижение данного показателя относительно группы контроля только у пациентов с неблагоприятным исходом АС на 3-и и 7-е сутки. В группе пациентов с благоприятным исходом данный показатель имел тенденцию к росту на 7-е сутки. При неблагоприятном исходе АС, наоборот, иммунорегуляторный индекс прогрессивно снижался на 3-и и 7-е сутки. Также при неблагоприятном исходе АС иммунорегуляторный индекс на 3-и и 7-е сутки был значимо ниже, чем у группы благоприятного исхода АС (табл. 1).

У больных с АС была выявлена разнонаправленная динамика  $CD3^+56^+$  лимфоцитов. В группе благоприятного исхода АС абсолютное и относительное количество  $CD3^+56^+$  лимфоцитов выше значений группы контроля. При неблагоприятном исходе относительное количество  $CD3^+56^+$  лимфоцитов ниже группы контроля, однако абсолютные значения, наоборот, выше. В динамике наблюдения у выживших больных к 7-м суткам отмечался рост абсолютного и снижение относительного количества  $CD3^+56^+$  лимфоцитов. У пациентов с летальным исходом, наоборот, выявлен рост относительного и снижение абсолютного числа  $CD3^+56^+$  лимфоцитов. Для пациентов с неблагоприятным исходом АС выявлено значимое снижение относительного и абсолютного количества  $CD3^+56^+$  на 1-е, 3-и и 7-е сутки в сравнении с группой благоприятного исхода АС (табл. 1).

Относительное и абсолютное количество  $CD3^+CD25^+$  лимфоцитов в обеих группах ниже значений группы контроля. В группе благоприятного исхода АС абсолютное количество  $CD3^+CD25^+$  лимфоцитов значимо снижалось на 3-и и 7-е сутки. Аналогичные изменения выявлены в группе неблагоприятного исхода АС. У пациентов с летальным исходом было выявлено значимое снижения абсолютного количества  $CD3^+CD25^+$  лимфоцитов, по сравнению с группой благоприятного исхода АС на 1-е, 3-и и 7-е сутки (табл. 1).

Относительное и абсолютное количество  $CD3^+HLA-DR^+$  лимфоцитов в обеих группах выше значений группы контроля. В группе с благоприятным исходом АС выявлен рост относительного и абсолютного количества  $CD3^+HLA-DR^+$  лимфоцитов на 3-и и 7-е сутки. При неблагоприятном исходе АС относительное количество  $CD3^+HLA-DR^+$  лимфоцитов значимо увеличивалось на 7-е сутки, а абсолютное их количество на 3-и сутки снижалось, однако на

ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ С АС, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)

TABLE 1. ADAPTIVE IMMUNITY INDICATORS IN PATIENTS WITH AS, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)

Показатели Indicators	Группа 1 – группа контроля Group 1 – control group (n = 63)	Группа 2 – пациенты с благоприятным исходом АС Group 2 – patients with a favorable outcome of AS (n = 46)			Группа 3 – пациенты с неблагоприятным исходом АС Group 3 – patients with an unfavorable outcome of AS (n = 18)		
	1-е сутки 1 <sup>st</sup> day (n = 63)	1-е сутки 1 <sup>st</sup> day (n = 46)	3-и сутки 3 <sup>rd</sup> day (n = 46)	7-е сутки 7 <sup>th</sup> day (n = 46)	1-е сутки 1 <sup>st</sup> day (n = 18)	3-и сутки 3 <sup>rd</sup> day (n = 14)	7-е сутки 7 <sup>th</sup> day (n = 10)
Лейкоциты, × 10 <sup>9</sup> /л Leukocytes, × 10 <sup>9</sup> /L	6,2 (5,4- 7,3)	10,65 (8,46- 12,34)*	9,24 (8,24- 11,64)*	10,15 (8,43- 11,76)*	21,55 (20,01- 23,54)* &	23,15 (20,03- 25,46)* &	26,54 (20,45- 27,51)* &
Лимфоциты (CD45 <sup>+</sup> ) (абс.), × 10 <sup>9</sup> /л Lymphocytes (CD45 <sup>+</sup> ) (abs.), × 10 <sup>9</sup> /L	2,2 (2,0- 2,6)	1,59 (0,51- 3,77)	0,84 (0,53- 1,87)*	0,76 (0,39- 1,13)*	0,71 (0,31- 0,96)* &	0,86 (0,18- 1,55)*	0,64 (0,49- 1,28)*
Лимфоциты (CD45 <sup>+</sup> ) (отн.), % Lymphocytes (CD45 <sup>+</sup> ) (rel.), %	36,7 (32,6- 41,5)	8,77 (8,13- 9,06)*	12,35 (12,00- 14,64)* #	12,33 (11,83- 14,61)* #	6,82 (5,19- 7,23)* &	11,22 (10,79- 11,94)* & #	6,31 (5,16- 7,45)* & \$
Т-лимфоциты (CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> ) (отн.), % T lymphocytes (CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> ) (rel.), %	76,51 (71,79- 80,8)	72,4 (68,85- 81,9)	71,0 (70,0- 72,9)	72,62 (72,1- 73,0)	55,71 (55,7- 56,7)* &	43,5 (42,1- 44,0)* & #	31,4 (30,0- 33,5)* & # \$
Т-лимфоциты (CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> ) (абс.), к/мл T lymphocytes (CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> ) (abs.), cells/mL	1706,0 (1448,0- 1985,0)	1204,50 (1199,5- 1208,5)*	1134,95 (1130,0- 1139,0)* #	1156,50 (1149,0- 1158,0)* #	879,5 (853,0- 891,0)* &	590,5 (540,0- 641,0)* & #	526,0 (520,0- 529,0)* & # \$
В-лимфоциты (CD3 <sup>-</sup> CD19 <sup>+</sup> ) (отн.), % B lymphocytes (CD3 <sup>-</sup> CD19 <sup>+</sup> ) (rel.), %	9,78 (7,63- 12,26)	7,0 (6,65- 7,52)*	16,72 (16,0- 17,0)* #	19,46 (18,99- 20,00)* # \$	4,41 (4,31- 4,50)* &	11,05 (11,0- 14,0)* & #	18,35 (18,3- 18,5)* # \$
В-лимфоциты (CD3 <sup>-</sup> CD19 <sup>+</sup> ) (абс.), к/мл B lymphocytes (CD3 <sup>-</sup> CD19 <sup>+</sup> ) (abs.), cells/mL	217,5 (169,0- 288,5)	138,26 (135,5- 138,9)*	221,97 (221,00- 223,95)#	215,91 (215,0- 217,0)# \$	75,0 (74,0- 76,0)* &	85,65 (83,0- 88,0)* & #	182,25 (181,0- 183,0)* & # \$
Т-хелперы (CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> ) (отн.), % T helper cells (CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> ) (rel.), %	45,03 (39,00- 50,81)	40,5 (40,25- 40,75)	48,0 (46,5- 49,0)#	49,85 (47,3- 50,2)#	39,1 (38,0- 41,0)	27,85 (26,0- 29,0)* & #	26,4 (25,0- 27,0)* & #
Т-хелперы (CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> ) (абс.), к/мл T helper cells (CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> ) (abs.), cells/mL	990,5 (821,5- 1249,0)	631,0 (630,1- 633,5)*	648,5 (647,00- 651,65)* #	777,32 (769,0- 783,0)* # \$	466,5 (465,0- 467,0)* &	324,0 (322,0- 326,0)* & #	319,5 (318,0- 321,0)* & # \$
Т-цитотоксические (CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> ) (отн.), % T cytotoxic (CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> ) (rel.), %	25,62 (20,34- 29,71)	25,4 (24,8- 26,8)	29,2 (28,7- 30,0)#	28,05 (27,9- 29,0)#	17,71 (17,70- 17,71)* &	28,5 (28,2- 28,9)#	31,0 (30,8- 32,0)* & # \$
Т-цитотоксические (CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> ) (абс.), к/мл T cytotoxic (CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> ) (abs.), cells/mL	563,0 (443,0- 712,0)	340,5 (339,5- 342,5)*	388,78 (387,0- 390,0)* #	238,50 (109,0- 370,0)* \$	281,5 (281,0- 283,0)* &	252,0 (240,0- 255,0)* & #	278,5 (278,0- 288,0)* \$

Таблица 1 (окончание)  
Table 1 (continued)

Показатели Indicators	Группа 1 – группа контроля Group 1 – control group (n = 63)	Группа 2 – пациенты с благоприятным исходом АС Group 2 – patients with a favorable outcome of AS (n = 46)				Группа 3 – пациенты с неблагоприятным исходом АС Group 3 – patients with an unfavorable outcome of AS (n = 18)		
	1-е сутки 1 <sup>st</sup> day (n = 63)	1-е сутки 1 <sup>st</sup> day (n = 46)	3-и сутки 3 <sup>rd</sup> day (n = 46)	7-е сутки 7 <sup>th</sup> day (n = 46)	1-е сутки 1 <sup>st</sup> day (n = 18)	3-и сутки 3 <sup>rd</sup> day (n = 14)	7-е сутки 7 <sup>th</sup> day (n = 10)	
Иммунорегуляторный индекс (Т <sub>x</sub> /Т <sub>ц</sub> ), ед. Immunoregulatory index (Т <sub>x</sub> /Т <sub>ц</sub> ), u.	1,73 (1,37-2,45)	1,73 (1,58-1,93)	1,83 (1,80-1,89)	2,21 (2,1-2,3) <sup>#</sup> §	1,62 (1,61-1,65)	1,3 (1,30-1,31) <sup>* &amp; #</sup>	1,1 (1,09-1,11) <sup>* &amp; # §</sup>	
НК-Т лимфоциты (CD3 <sup>+</sup> 56 <sup>+</sup> ) (отн.), % NK-T lymphocytes (CD3 <sup>+</sup> 56 <sup>+</sup> ) (rel.), %	3,58 (2,14-6,14)	5,97 (5,15-13,60)	7,15 (7,09-7,27) <sup>*</sup>	4,35 (3,8-5,0) <sup>#</sup> §	2,51 (2,51-2,52) <sup>* &amp;</sup>	2,79 (2,7-2,8) <sup>* &amp; #</sup>	3,1 (3,0-3,1) <sup>* &amp; # §</sup>	
НК-Т-лимфоциты (CD3 <sup>+</sup> 56 <sup>+</sup> ) (абс.), кл/мл NK-T lymphocytes (CD3 <sup>+</sup> 56 <sup>+</sup> ) (abs.), cells/mL	83,0 (50,5-90,5)	116,0 (115,9-117,0) <sup>*</sup>	121,67 (121,0-122,0) <sup>* #</sup>	128,99 (128,5-129,0) <sup>* # §</sup>	114,5 (113,0-115,0) <sup>* &amp;</sup>	112,5 (110,0-115,0) <sup>* &amp;</sup>	106,0 (105,0-107,0) <sup>* &amp; # §</sup>	
Маркер ранней активации Т-лимфоцитов (CD3 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> ) (отн.), % Marker of early activation of T lymphocytes (CD3 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> ) (rel.), %	2,56 (1,52-4,45)	1,25 (1,0-1,3) <sup>*</sup>	1,47 (1,20-1,52) <sup>*</sup>	2,45 (1,4-4,0) <sup>*</sup>	1,30 (1,29-1,31) <sup>*</sup>	1,0 (1,0-1,2) <sup>*</sup>	1,2 (0,7-1,3) <sup>*</sup>	
Маркер ранней активации Т-лимфоцитов (CD3 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> ) (абс.), кл/мл Marker of early activation of T lymphocytes (CD3 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> ) (abs.), cells/mL	56,0 (35,0-103,0)	36,95 (36,5-37,5)	21,91 (21,71-22,00) <sup>* #</sup>	23,81 (23,51-24,00) <sup>* #</sup>	19,1 (18,3-19,5) <sup>* &amp;</sup>	11,1 (10,0-12,0) <sup>* &amp; #</sup>	12,1 (12,0-12,3) <sup>* &amp; #</sup>	
Зрелые активированные Т-лимфоциты (CD3 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> ) (отн.), % Mature activated T lymphocytes (CD3 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> ) (rel.), %	1,17 (0,59-1,98)	1,52 (1,49-1,56)	2,05 (2,00-2,09) <sup>* #</sup>	2,63 (2,25-3,00) <sup>* # §</sup>	1,5 (1,0-2,0)	1,0 (0,9-1,7) <sup>* &amp;</sup>	3,21 (3,10-3,31) <sup>* &amp; # §</sup>	
Зрелые активированные Т-лимфоциты (CD3 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> ) (абс.), кл/мл Mature activated T lymphocytes (CD3 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> ) (abs.), cells/ml	26,0 (14,0-45,0)	24,71 (24,59-25,00)	29,05 (28,83-29,82) <sup>#</sup>	33,19 (33,00-33,21) <sup># §</sup>	16,55 (16,0-17,0) <sup>&amp;</sup>	7,55 (7,0-8,0) <sup>* &amp; #</sup>	39,85 (39,6-40,9) <sup>&amp; # §</sup>	

Примечание. \* – статистически значимые (p < 0,05) различия с группой контроля; & – различия между группами 1 и 2; # – различия с показателями на 1-е сутки в соответствующей группе; § – различия с показателями на 3-и сутки в соответствующей группе.

Note. \*, statistically significant (p < 0.05) differences with the control group; &, differences between the groups 1 and 2; #, differences with the indicators on day 1 in the corresponding group; §, differences with the indicators on day 3 in the corresponding group.

7-е сутки вновь увеличивалось. Для пациентов с неблагоприятным исходом АС характерно снижение абсолютного и относительного количества CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> лимфоцитов к 3-м суткам, при этом выявлена тенденция к росту на 7-е сутки, по отношению к группе с благоприятным исходом (табл. 1).

При АС в группах благоприятного и неблагоприятного исхода на 1-е сутки было выявлено снижение показателей CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup> лимфоцитов в абсолютных и относительных значениях в сравнении с группой контроля. Далее у пациентов с благоприятным исходом АС отмечена динамика роста абсолютных и относительных цифр на 3-и и 7-е сутки в сравнении с группой 1. У больных с неблагоприятным исходом АС в 1-е сутки выявлены минимальные значения абсолютного и относительного количества CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup> лимфоцитов относительно группы контроля. В динамике наблюдений в группе 3 отмечен значимый рост субпопуляции CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup> лимфоцитов на 3-и, 7-е сутки. Для пациентов с неблагоприятным исходом АС характерны значимо низкие значения относительного количества CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup> лимфоцитов на 1-е и 3-и сутки, а абсолютного количества на 1-е, 3-и и 7-е сутки в сравнении с группой выживших больных (табл. 1).

У пациентов с благоприятным исходом АС уровень иммуноглобулина А не отличался от кон-

трольной группы и снижался на 7-е сутки. При неблагоприятном исходе АС в 1-е сутки значения иммуноглобулина А выше, чем в контрольной группе и группе благоприятного исхода АС, с последующим снижением на 3-и сутки и тенденцией к росту на 7-е сутки, где его уровень превышал значение выживших больных.

Уровень иммуноглобулина М в двух группах в целом был ниже значений контрольной группы, кроме пациентов с неблагоприятным исходом на 1-е сутки. В обеих группах АС данный показатель к 7-м суткам снижался, с минимальными значениями на 3-и сутки. На этом фоне у пациентов с неблагоприятным исходом АС значения иммуноглобулина М были выше значений пациентов с благоприятным исходом.

У пациентов с благоприятным исходом АС уровень иммуноглобулина G был выше значений контрольной группы в 1-е сутки. В обеих группах больных с АС данный показатель на 7-е сутки имел тенденцию к снижению, с минимальными значениями внутри групп на 3-и сутки. Кроме этого, при неблагоприятном исходе АС значения иммуноглобулина G на 3-и, 7-е сутки были ниже аналогичных показателей выживших пациентов (табл. 2).

У больных АС в обеих группах количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) на 1-е, 3-и и 7-е сутки было выше контрольных

ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНА АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ С АС, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)

TABLE 2. INDICATORS OF THE HUMORAL LINK OF ADAPTIVE IMMUNITY IN PATIENTS WITH AS, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)

Показатели Indicators	Группа 1 – группа контроля Group 1 – control group (n = 63)	Группа 2 – пациенты с благоприятным исходом АС Group 2 – patients with a favorable outcome of AS (n = 46)				Группа 3 – пациенты с неблагоприятным исходом АС Group 3 – patients with an unfavorable outcome of AS (n = 18)		
	1-е сутки 1 <sup>st</sup> day (n = 63)	1-е сутки 1 <sup>st</sup> day (n = 46)	3-и сутки 3 <sup>rd</sup> day (n = 46)	7-е сутки 7 <sup>th</sup> day (n = 46)	1-е сутки 1 <sup>st</sup> day (n = 18)	3-и сутки 3 <sup>rd</sup> day (n = 46)	7-е сутки 7 <sup>th</sup> day (n = 46)	
Иммуноглобулин А, г/л Immunoglobulin A, g/L	1,99 (1,41-3,21)	2,09 (1,53-2,46)	1,55 (1,50-1,57) <sup>#</sup>	1,61 (1,60-1,62) <sup># \$</sup>	4,87 (4,71-4,87) <sup>* &amp;</sup>	1,10 (0,95-1,20) <sup>* #</sup>	2,42 (2,40-2,45) <sup>&amp; # \$</sup>	
Иммуноглобулин М, г/л Immunoglobulin M, g/L	2,26 (1,42-3,15)	1,79 (1,47-1,87)	0,94 (0,87-0,99) <sup>* #</sup>	1,21 (1,20-1,23) <sup>* # \$</sup>	2,36 (2,31-2,36) <sup>* &amp;</sup>	0,87 (0,87-0,87) <sup>* #</sup>	1,53 (1,40-1,69) <sup># \$</sup>	
Иммуноглобулин G, г/л Immunoglobulin G, g/L	14,81 (10,42-17,40)	20,01 (18,73-23,07) <sup>*</sup>	16,00 (15,99-17,00) <sup>#</sup>	17,54 (17,00-18,00) <sup># \$</sup>	14,88 (14,81-14,88) <sup>&amp;</sup>	13,00 (12,30-13,00) <sup>#</sup>	14,75 (14,65-14,81) <sup>&amp; # \$</sup>	
ЦИК, у. е. CIC, с. u.	86,00 (56,00-91,00)	310,05 (307,00-322,50) <sup>*</sup>	142,00 (141,00-143,00) <sup>* #</sup>	120,10 (119,99-122,00) <sup>* # \$</sup>	235,00 (233,00-238,00) <sup>* &amp;</sup>	107,05 (105,10-109,00) <sup>* &amp; #</sup>	86,60 (86,10-87,00) <sup>&amp; # \$</sup>	

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

значений. В группе пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом наблюдалось значимое снижение уровня ЦИК на 3-и, 7-е сутки. У больных с летальным исходом АС количество ЦИК на протяжении всех 7 суток было ниже значений выживших пациентов (табл. 2).

## Обсуждение

Сепсис характеризуется тяжелой дисфункцией органов, вызванной нерегулируемой реакцией хозяина на инфекцию.

При анализе клеточного состава адаптивного иммунитета у пациентов с АС в целом была выявлена лимфоцитопения, а именно: дефицит  $CD45^+CD3^+$ ,  $CD3^+CD4^+$ ,  $CD3^+CD8^+$ , иммунорегуляторного индекса,  $CD3^+CD19^+$ , маркера ранней активации Т-лимфоцитов ( $CD3^+CD25^+$ ). В динамике наблюдений у пациентов обеих групп АС абсолютное количество  $CD3^+56^+$  лимфоцитов было выше значений контрольной группы, с тенденцией к росту при благоприятном исходе и снижению — при неблагоприятном. Для больных с АС характерно увеличение количества зрелых активированных Т-лимфоцитов ( $CD3^+HLA-DR^+$ ), с ростом в ходе заболевания.

Важным наблюдением в исследовании является выявление значимой связи между выраженностью лейкоцитоза, лимфоцитопении и исходом АС. У пациентов с благоприятным исходом лимфоцитопения менее выражена, чем при неблагоприятном исходе АС, а также зафиксированы значимо большие значения субпопуляционного состава лимфоцитов:  $CD45^+CD3^+$ ,  $CD3^+CD4^+$ , иммунорегуляторного индекса,  $CD3^+CD19^+$ ,  $CD3^+CD25^+$ ,  $CD3^+56^+$ . И только количество  $CD3^+CD8^+$ ,  $CD3^+HLA-DR^+$  лимфоцитов у выживших больных на протяжении 7 суток уменьшалось, по сравнению с группой неблагоприятного исхода АС.

В группе пациентов с неблагоприятным исходом был выявлен более выраженный лейкоцитоз, что подчеркивает степень активации системного воспалительного ответа, отражаемая уровнем лейкоцитов, а также тесно ассоциируется с тяжестью течения и прогнозом АС [9]. Также отмечалась выраженная лимфоцитопения и прогрессирующее снижение значений субпопуляций лимфоцитов по отношению к выжившим:  $CD45^+CD3^+$ ,  $CD3^+CD4^+$ , иммунорегуляторного индекса,  $CD3^+CD19^+$ ,  $CD3^+CD25^+$ ,  $CD3^+56^+$ . Значения  $CD3^+CD8^+$ ,  $CD3^+HLA-DR^+$  лимфоцитов у больных с летальным исходом в ходе наблюдения были выше, чем при благоприятном исходе АС.

Способность организма сохранять некоторые субпопуляции лимфоцитов ассоциируется с благоприятным прогнозом АС. Для гипервоспалительной фазы АС характерна активация  $CD3^+CD4^+$ ,  $CD3^+CD8^+$ ,  $CD3^+56^+$ ,  $CD3^+CD19^+$ ,  $CD3^+CD25^+$ ,  $CD3^+HLA-DR^+$  лимфоцитов с фор-

мированием высокоспецифичного адаптивного иммунитета [2, 8, 20]. В гиповоспалительную фазу при развитии иммуносупрессии  $CD3^+CD4^+$ ,  $CD3^+CD8^+$ ,  $CD3^+CD19^+$ ,  $CD3^+56^+$ ,  $CD3^+CD25^+$  лимфоциты подвергаются апоптозу, развивается лимфоцитопения, которая коррелирует с неблагоприятным прогнозом, особенно у пожилых пациентов [2, 8, 12, 20].

Апоптотическое истощение  $CD3^+CD4^+$  приводит к снижению продукции цитокинов IL-2, IL-12 и  $IFN\gamma$  субпопуляциями  $CD3^+CD4^+$ , особенно Т-хелперов Th1 и Th2 [5, 12, 18]. При сепсисе  $CD3^+45^+$ ,  $CD3^+CD4^+$ ,  $CD3^+CD8^+$  лимфоциты подвергаются наибольшему апоптозу, что тесно коррелирует с выживаемостью пациента. Многочисленные исследования показали, что истощение  $CD45^+CD3^+$ ,  $CD3^+CD4^+$ ,  $CD3^+CD8^+$  лимфоцитов определяет повышенную вероятность реактивации инфекции у пациентов с АС, что приводит к росту летальности [13]. На фоне уменьшения количества субпопуляций лимфоцитов снижается синтез цитокинов у пациентов с АС, повышается их уязвимость к вторичным инфекциям, которая часто приводит к неблагоприятному исходу [17]. Помимо апоптоза дисфункция субпопуляций лимфоцитов может быть связана со снижением их пролиферации [3].

Т-активированных лимфоцитов с фенотипом  $CD3^+HLA-DR^+$ , как маркера поздней активации лимфоцитов, в динамике к 7-м суткам было больше, чем у пациентов с благоприятным исходом. Поздние проявления активации клеток, как правило, совмещаются с пролиферативным процессом, но у пациентов с неблагоприятным исходом АС нами зарегистрирована лимфоцитопения. Поэтому можно предположить, что увеличение клеток с фенотипом  $CD3^+HLA-DR^+$  не может обеспечить адекватный иммунный ответ у данной категории пациентов, что говорит о выраженности и прогрессировании иммунного ответа [7].

При АС нарушается функциональная активность  $CD3^+CD19^+$  [5]. Общая доля селезеночных и тканеспецифичных  $CD3^+CD19^+$  уменьшается, что приводит к иммуносупрессии [6, 13]. Основными причинами иммуносупрессии в данном случае являются нарушение презентации антигена (АГ), активация апоптоза, нарушение созревания и миграции к месту воспаления, снижение выработки антител, снижение активации и пролиферации клеток, аномальная выработка цитокинов [1, 6, 10]. Низкие значения циркулирующих  $CD3^+CD19^+$  лимфоцитов связаны с неблагоприятным прогнозом при сепсисе, ростом количества случаев летальности [11].

У пациентов с неблагоприятным исходом АС высокий уровень иммуноглобулинов А и М в 1-е сутки, а также снижение количества иммуноглобулинов G в сравнении с аналогичными показате-

телями у больных с благоприятным исходом, говорит о выраженности ответа гуморального звена адаптивного иммунитета в гиперовоспалительную фазу и истощении в гиповоспалительную, с развитием иммуносупрессии, на фоне дефицита и дисфункции CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup> уже к 7-м суткам [11]. Гипоиммуноглобулинемия часто встречается у пациентов с сепсисом, хотя точная связь со смертностью в ряде исследований не установлена [11].

При благоприятном исходе АС выявлены максимальные значения ЦИК, с тенденцией к дальнейшему снижению. У пациентов с летальным исходом количество ЦИК было ниже, с минимальными значениями на 7-е сутки по отношению к выжившим больным. Это также связано с избыточным иммунным ответом в гиперовоспалительную фазу у пациентов с благоприятным исходом АС и тяжелой иммуносупрессией у пациентов с неблагоприятным исходом.

В отличие от быстро протекающей системной воспалительной реакции при АС, цитокинового шторма, иммуносупрессия, вызванная аномальным количеством и функцией субпопуляций лимфоцитов, обычно является длительной, прогрессирующей и в конечном итоге фатальной для пациентов с АС. Поиск решений для коррекции нарушений адаптивного иммунитета может способствовать разрешению иммуносупрессии и, следовательно, повысить выживаемость при АС.

## Выводы

У пациентов с АС установлен лейкоцитоз, лимфоцитопения, более выраженные при неблагоприятном исходе заболевания.

При АС в субпопуляционном составе лимфоцитов получены следующие изменения: дефицит CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> лимфоцитов, низкие значения иммунорегуляторного индекса, высокий уровень CD3<sup>+</sup>56<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> лимфоцитов.

Для больных с АС характерна гипоиммуноглобулинемия, тенденция к динамическому снижению и минимальным значениям иммуноглобулинов А, М на 3-и сутки.

У больных с АС был определен высокий уровень ЦИК с постепенным снижением в ходе заболевания.

Прогностически неблагоприятным при АС является лейкоцитоз, лимфоцитопения, снижение количества CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>56<sup>+</sup> лимфоцитов, иммунорегуляторного индекса, рост CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> лимфоцитов.

Неблагоприятными факторами исхода АС являются высокие значения в 1-е сутки общего иммуноглобулинов А, М, с резким падением на 3-и сутки.

## Список литературы / References

1. Akatsuka M., Tatsumi H., Sonoda T., Masuda Y. Low immunoglobulin G level is associated with poor outcomes in patients with sepsis and septic shock. *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, 2021, Vol. 54, no. 4, pp. 728-732.
2. Andreu-Ballester J.C., Arribas M.A., Rico M., García-Ballesteros C., Galindo-Regal L., Sorando-Serra R., Albert L., Navarro A., López-Chuliá F., Peydró F., Cuéllar C. Changes of CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>  $\gamma\delta$  T cell number and apoptosis during hospital admission are related to mortality in septic patients. *Clin. Immunol.*, 2022, Vol. 236, 108956. doi: 10.1016/j.clim.2022.108956.
3. Brady J., Horie S., Laffey J.G. Role of the adaptive immune response in sepsis. *Intensive Care Med. Exp.*, 2020, Vol. 18, Suppl. 1, 20. doi: 10.1186/s40635-020-00309-z.
4. Cao M., Wang G., Xie J. Immune dysregulation in sepsis: experiences, lessons and perspectives. *Cell Death Discov.*, 2023, Vol. 9, no. 1, 465. doi: 10.1038/s41420-023-01766-7.
5. Dong X., Tu H., Qin S., Bai X., Yang F., Li Z. Insights into the roles of B cells in patients with sepsis. *J. Immunol. Res.*, 2023, Vol. 2023, 7408967. doi: 10.1155/2023/7408967.
6. Dong X., Wang C., Liu X., Gao W., Bai X., Li Z. Lessons learned comparing immune system alterations of bacterial sepsis and SARS-CoV-2 Sepsis. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 598404. doi: 10.3389/fimmu.2020.598404.
7. Gao Y.L., Yao Y., Zhang X., Chen F., Meng X.L., Chen X.S., Wang C.L., Liu Y.C., Tian X., Shou S.T., Chai Y.F. Regulatory T cells: Angels or demons in the pathophysiology of sepsis. *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 13, 829210. doi: 10.3389/fimmu.2022.829210.
8. Heidarian M., Griffith T.S., Badovinac V.P. Sepsis-induced changes in differentiation, maintenance, and function of memory CD8 T cell subsets. *Front. Immunol.*, 2023, Vol. 14, 1130009. doi: 10.3389/fimmu.2023.1130009.
9. Jarczak D., Nierhaus A. Cytokine storm-definition, causes, and implications. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, Vol. 23, no. 19, 11740. doi: 10.3390/ijms231911740.
10. Liu D., Huang S.Y., Sun J.H., Zhang H.C., Cai Q.L., Gao C., Li L., Cao J., Xu F., Zhou Y., Guan C.X., Jin S.W., Deng J., Fang X.M., Jiang J.X., Zeng L. Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, diagnosis and current treatment options. *Mil. Med. Res.*, 2022, Vol. 9, no. 1, 56. doi: 10.1186/s40779-022-00422-y.
11. Ma C., Liu H., Yang S., Li H., Liao X., Kang Y. The emerging roles and therapeutic potential of B cells in sepsis. *Front. Pharmacol.*, 2022, Vol. 13, 1034667. doi: 10.3389/fphar.2022.1034667.
12. Martin M.D., Badovinac V.P., Griffith T.S. CD4 T cell responses and the sepsis-induced immunoparalysis state. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 1364. doi: 10.3389/fimmu.2020.01364.
13. Nedeva C. Inflammation and cell death of the innate and adaptive immune system during sepsis. *Biomolecules*, 2021, Vol. 11, no. 7, 1011. doi: 10.3390/biom11071011.
14. Ono S., Tsujimoto H., Hiraki S., Aosasa S. Mechanisms of sepsis-induced immunosuppression and immunological modification therapies for sepsis. *Ann. Gastroenterol. Surg.*, 2018, Vol. 2, no. 5, pp. 351-358.

15. Peksöz R., Ağırman E., Şentürk F., Albayrak Y., Atamanalp S.S. A Focus on intra-abdominal sepsis with biomarkers: a literature review. *Eurasian J. Med.*, 2022, Vol. 54, Suppl. 1, pp. 66-70.
16. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Cooper-Smith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.L., Angus D.C. The Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016, Vol. 315, no. 8, pp. 801-810.
17. Silva E.E., Skon-Hegg C., Badovinac V.P., Griffith T.S. The calm after the storm: implications of sepsis immunoparalysis on host immunity. *J. Immunol.*, 2023, Vol. 211, no. 5, pp. 711-719.
18. Tang X.D., Ji T.T., Dong J.R., Feng H., Chen F.Q., Chen X., Zhao H.Y., Chen D.K., Ma W.T. Pathogenesis and treatment of cytokine storm induced by infectious diseases. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, Vol. 22, no. 23, 13009. doi: 10.3390/ijms222313009.
19. Vincent J.L., Moreno R., Takala J., Willatts S., De Mendonça A., Bruining H., Reinhart C.K., Suter P.M., Thijs L.G. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med.*, 1996, Vol. 22, no. 7, pp. 707-710.
20. Zhang X., Zhang Y., Yuan S., Zhang J. The potential immunological mechanisms of sepsis. *Front. Immunol.*, 2024, Vol. 15, 1434688. doi: 10.3389/fimmu.2024.1434688.

**Авторы:**

**Осиков М.В.** — д.м.н., профессор РАН, заведующий кафедрой патофизиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; начальник отдела научной работы ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», г. Челябинск, Россия

**Телешева Л.Ф.** — д.м.н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

**Конашов А.Г.** — к.м.н., доцент кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; заместитель главного врача по лечебной части ГАУЗ ОЗП «Городская клиническая больница № 8 г. Челябинск», г. Челябинск, Россия

**Конашов В.А.** — ассистент кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; врач— анестезиолог-реаниматолог ГАУЗ ОЗП «Городская клиническая больница № 8 г. Челябинск», г. Челябинск, Россия

**Гусев А.В.** — ассистент кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; врач— анестезиолог-реаниматолог ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», г. Челябинск, Россия

**Бойко М.С.** — к.м.н., доцент кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

**Сумеркина В.А.** — к.м.н., заведующая центральной научно-исследовательской лабораторией ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

**Минасова А.А.** — к.б.н., старший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

**Authors:**

**Osikov M.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Russian Academy of Sciences, Head, Department of Pathophysiology, South Ural State Medical University; Head, Research Department, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

**Telesheva L.F.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

**Konashov A.G.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Pathophysiology, South Ural State Medical University; Deputy Chief Physician for the Medical Unit, City Clinical Hospital No. 8, Chelyabinsk, Russian Federation

**Konashov V.A.**, Assistant Professor, Department of Pathophysiology, South Ural State Medical University; Anesthesiologist-Resuscitator, City Clinical Hospital No. 8, Chelyabinsk, Russian Federation

**Gusev A.V.**, Assistant Professor, Department of Pathophysiology, South Ural State Medical University; Anesthesiologist-Resuscitator, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

**Boyko M.S.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Pathophysiology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

**Sumerkina V.A.**, PhD (Medicine), Head, Central Research Laboratory, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

**Minasova A.A.**, PhD (Biology), Senior Researcher, Central Research Laboratory, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Поступила 25.05.2025

Отправлена на доработку 06.06.2025

Принята к печати 25.06.2025

Received 25.05.2025

Revision received 06.06.2025

Accepted 25.06.2025

## ЦИТОКИНОВЫЙ ОТВЕТ ПРИ ПЕРИИМПЛАНТИТАХ

Гонтарев С.Н.<sup>1</sup>, Гонтарева И.С.<sup>1</sup>, Кассар Р.Р.С.<sup>1</sup>, Богданова А.А.<sup>1</sup>,  
Фарафонов В.Е.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения РФ, г. Воронеж, Россия

**Резюме.** Импланты в настоящее время широко используются в стоматологии и эффективно обеспечивают утраченные зубы. Однако при наличии сопутствующих факторов риска и низком оральном иммунитете у пациентов развиваются периимплантиты, сопровождающиеся воспалением и ответной иммунной реакцией организма, при которой недостаточно изученным остается цитокиновый профиль в слюне. Целью настоящего исследования являлось изучение цитокинового ответа и оценка диагностической информативности провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у пациентов с периимплантитами. Обследовано 65 пациентов с периимплантитами в возрасте 50-65 лет и 48 пациентов 50-65 лет без периимплантитов. Диагностика периимплантитов осуществлялась по результатам клинического осмотра, наличия симптомов – кровотечение при зондировании, нагноение при зондировании, потеря костной ткани на рентгенограммах  $\geq 3$  мм и глубина зондированного кармана  $\geq 6$  мм. В слюне, собранной утром натощак, методом иммуноферментного анализа с применением наборов «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург) определялось содержание ряда провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Цитокиновый профиль пациентов с периимплантитами характеризуется экспрессией как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов. Особенно увеличилось среди пациентов с периимплантитами содержание в слюне IL-1 $\beta$  до  $205,9 \pm 4,2$  пг/мл против  $67,5 \pm 3,1$  пг/мл у участников без периимплантитов, IL-6 до  $29,4 \pm 1,3$  пг/мл против  $11,7 \pm 1,2$  пг/мл соответственно с достоверным различием во всех случаях. Кроме того, повысился уровень IL-19 до  $54,9 \pm 2,3$  пг/мл относительно группы сравнения –  $30,5 \pm 1,4$  пг/мл, TNF $\alpha$  – до  $202,4 \pm 3,8$  пг/мл относительно  $115,6 \pm 2,4$  пг/мл соответственно ( $p < 0,001$ ). Наряду с этим возросла значительно и концентрация в слюне пациентов с периимплантитами IL-4 и IL-10 до  $18,2 \pm 1,4$  пг/мл против  $3,8 \pm 0,6$  пг/мл в группе без периимплантитов и до  $66,5 \pm 2,7$  пг/мл против  $15,3 \pm 0,9$  пг/мл соответственно ( $p < 0,001$ ). Проведенный расчет меры информативности Кульбака выявил наибольшую диагностическую информативность для IL-4 (8,5), IL-10 (8,1), IL-1 $\beta$  (5,7), IL-6 (4,2). Для объективизации диагностических критериев рекомендуется применять установленные в слюне уровни IL-4, IL-10, IL-1 $\beta$  и IL-6.

**Ключевые слова:** периимплантиты, цитокиновый ответ, интерлейкины, диагностическая информативность, возраст 50-65 лет, слюна

### Адрес для переписки:

Гонтарев Сергей Николаевич  
ФГАОУ ВО «Белгородский государственный  
национальный исследовательский университет»  
308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, 85.  
Тел.: 8 (962) 376-11-36.  
E-mail: anton-titov-2001@mail.ru

### Address for correspondence:

Sergey N. Gontarev  
Belgorod State National Research University  
85 Pobedy St  
Belgorod  
308015 Russian Federation  
Phone: +7 (962) 376-11-36.  
E-mail: anton-titov-2001@mail.ru

### Образец цитирования:

С.Н. Гонтарев, И.С. Гонтарева, Р.Р.С. Кассар,  
А.А. Богданова, В.Е. Фарафонов «Цитокиновый ответ  
при периимплантитах» // Медицинская иммунология,  
2026. Т. 28, № 1. С. 145-150.  
doi: 10.15789/1563-0625-CRI-3231

© Гонтарев С.Н. и соавт., 2026  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### For citation:

S.N. Gontarev, I.S. Gontareva, R.R.S. Kassara,  
A.A. Bogdanova, V.E. Farafonov "Cytokine response in peri-  
implantitis", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya  
Immunologiya, 2026, Vol. 28, no. 1, pp. 145-150.  
doi: 10.15789/1563-0625-CRI-3231

© Gontarev S.N. et al., 2026  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-CRI-3231

## CYTOKINE RESPONSE IN PERI-IMPLANTITIS

Gontarev S.N.<sup>a</sup>, Gontareva I.S.<sup>a</sup>, Kassar R.R.S.<sup>a</sup>, Bogdanova A.A.<sup>a</sup>,  
Farafonov V.E.<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

<sup>b</sup> N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

**Abstract.** Dental implants are widely used in current dentistry and effectively replace the lost teeth. However, due to concomitant risk factors and low oral immunity, the patients develop peri-implantitis (PI), accompanied by inflammation and general immune response. Meanwhile, the local cytokine profile in saliva remains insufficiently studied. The purpose of this study was to assess cytokine response and evaluate the diagnostic information content of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with PI. We have examined sixty-five patients with PI aged 50-65 years and 48 PI-free patients aged 50-65 years. The PI diagnosis was carried out based on the results of clinical examination, presence of symptoms, i.e., bleeding during probing, suppuration during probing, bone loss on radiographs  $\geq 3$  mm, and the depth of the gingival pocket  $\geq 6$  mm. In saliva samples collected in the morning on rest, the content of several pro- and anti-inflammatory cytokines was determined by enzyme immunoassay (ELISA) using Protein Contour kits (St. Petersburg). The cytokine profile of patients with PI is characterized by expression of both pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines. The salivary content of IL-1 increased, particularly, among patients with PI ( $205.9 \pm 4.2$  pg/mL versus  $67.5 \pm 3.1$  pg/mL in participants without peri-implantitis). IL-6 levels were increased to  $29.4 \pm 1.3$  pg/mL versus  $11.7 \pm 1.2$  pg/mL, respectively, showing a significant difference for the both parameters. In addition, the level of IL-19 increased to  $54.9 \pm 2.3$  pg/mL against the comparison group ( $30.5 \pm 1.4$  pg/mL); TNF $\alpha$ , to  $202.4 \pm 3.8$  pg/mL compared to  $115.6 \pm 2.4$  pg/mL, respectively ( $p < 0.001$ ). Moreover, the salivary concentration of IL-4 was significantly increased in patients with PI ( $18.2 \pm 1.4$  pg/mL versus  $3.8 \pm 0.6$  pg/mL in comparison group), along with higher IL-10 amounts ( $66.5 \pm 2.7$  pg/mL versus  $15.3 \pm 0.9$  pg/mL, respectively,  $p < 0,001$ ). An estimation by the Kullback information measure revealed the highest diagnostic information content for IL-4 (8.5), IL-10 (8.1), IL-1 $\beta$  (5.7), IL-6 (4.2). To justify the diagnostic criteria, one may recommend usage of IL-4, IL-10, IL-1 $\beta$  and IL-6 levels established in saliva.

*Keywords:* peri-implantitis, cytokine response, interleukins, diagnostic value, middle age, saliva

### Введение

Конечной целью стоматологической терапии является восстановление нормальной функции, комфорта, эстетики, речи и общего состояния здоровья пациентов, на которые влияет потеря зубов. Несколько десятилетий назад изготовление съемных и несъемных протезов было единственным методом лечения этих заболеваний. Тем не менее в настоящее время зубные имплантаты стали незаменимым инструментом для восстановления полости рта, поскольку даже после 16 лет наблюдения показатели выживаемости составляют 82,9% [12]. Протезирование посредством имплантатов обеспечивает нормальное функционирование мышц и сохраняет размеры, аналогичные естественным зубам.

Однако в последнее десятилетие увеличилось количество зарегистрированных случаев воспаления вокруг имплантатов, затрагивающего как мягкие, так и твердые ткани, что в конечном итоге приводит к отказу имплантата. Подобно гингивиту и пародонтиту, поражающим пародонт естественных зубов, периимплантационный мукозит

и периимплантит – это термины, обозначающие воспаление и разрушение мягких и твердых тканей вокруг имплантата соответственно [4].

Диагностика периимплантита по-прежнему в значительной степени зависит от традиционных диагностических параметров, которые в основном включают в себя подвижность, кровоточивость при зондировании и потерю костной ткани. Основным недостатком вышеперечисленных клинических диагностических параметров является их недостаточная чувствительность и специфичность для ранней диагностики разрушения тканей вокруг имплантата. В результате надлежащее лечение не может быть начато до тех пор, пока не будет потеряна значительная часть поддерживающей костной ткани, и в конечном итоге приводит к отказу имплантата, что оказывает серьезное влияние на пациентов, которые потратили время, доверие и деньги на реабилитацию с помощью имплантатов.

Различные биомаркеры, присутствующие в слюне, которые высвобождаются при разрушении костной ткани и воспалении, могут служить

специфическими и чувствительными параметрами для раннего выявления периимплантита, что позволяет начать надлежащее лечение задолго до значительного разрушения тканей вокруг имплантата и тем самым предотвратить нарушение функционирования. Биомаркеры также могут помочь в мониторинге эффективности различных методов лечения периимплантитов. Среди различных биомаркеров цитокины привлекают все больше внимания в области медицинских исследований при оценке иммунного ответа при периимплантитах. Однако в предыдущих исследованиях анализировались чаще только провоспалительные цитокины, что, безусловно, важно, поскольку они запускают весь каскад воспалительных процессов при периимплантитах и не рассматривались противовоспалительные цитокины. Кроме того, в проведенных исследованиях изучался ограниченный спектр цитокинов в слюне, а при анализе диагностической значимости полученных результатов не осуществлялась оценка информативности произошедших сдвигов в цитокиновом профиле пациентов с периимплантитами.

**Цель настоящего исследования** — изучение цитокинового ответа и оценка диагностической информативности провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у пациентов с периимплантитами.

## Материалы и методы

В клинических условиях на базах Белгородского государственного национального исследовательского университета и Старооскольской поликлиники «Социальная стоматология Белогорья» обследовано 65 пациентов с периимплантитами (группа 1) и 48 пациентов с здоровыми имплантами без воспалительной реакции (группа 2). Основными критериями включения пациентов в группу 1 служили: возраст 50-65 лет, наличие одного и более имплантов, продолжительность установки импланта 1 год и более, наличие доступных панорамных или внутриротовых рентгенограмм, наличие признаков периимплантита (воспаление, нагноение, кровотечение при зондировании), письменное согласие на обследование и участие в исследовании. В группу 2 включались пациенты того же возраста (50-65 лет), наличие одного и более имплантов, продолжительность установки импланта 1 год и более, наличие доступных панорамных или внутриротовых рентгенограмм, отсутствие признаков периимплантита (здоровые импланты), письменное согласие на обследование и участие в исследовании.

Диагностика периимплантитов осуществлялась на основании клинических данных — отек,

эритема десны; кровотечение при зондировании, нагноение при зондировании, потеря костной ткани на рентгенограммах  $\geq 3$  мм и глубина зондируемого кармана  $\geq 6$  мм.

Из исследования исключались пациенты, принимавшие антибактериальные и противовирусные препараты, что могло исказить полученные результаты.

Забор слюны осуществлялся до приема пищи утром в стерильные пробирки Falcon и в последующем оценивали содержание в слюне IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-11, IL-19, IL-20, TNF $\alpha$ , IL-4, IL-10 методом иммуноферментного анализа с применением наборов «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург).

Исследование осуществлялось с соблюдением этических норм и критериев Хельсинкской декларации.

По результатам выполненных иммунологических исследований рассчитывались средние арифметические величины изученных провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и ошибки средних арифметических величин с использованием программы Statistica 17.0. Диагностическая информативность изученных цитокинов оценивалась по критерию (мере) Кульбака [1]. Для оценки достоверности различий применялся критерий Т-Уайта, а различие считалось статистически значимым при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Цитокиновый профиль пациентов с периимплантитами характеризуется повышением содержания в слюне большинства изученных провоспалительных цитокинов (табл. 1). Особенно существенным оказалось увеличение в 3,1 раза в рассматриваемом биоматериале среди цитокинов с провоспалительной активностью уровня IL-1 $\beta$  с различием к группе пациентов аналогичного возраста со здоровым имплантом ( $p < 0,001$ ). Значительное повышение присуще также IL-6, уровень которого среди пациентов с периимплантитами возрос в 2,5 раза со статистически достоверным различием относительно участников, имевших здоровый имплант.

Практически одинаковый подъем концентрации в слюне пациентов с периимплантитами установлен для IL-19 и TNF $\alpha$  с репрезентативной разницей по отношению к представителям со здоровым имплантом. Среди пациентов с периимплантитами выявлен также повышенный уровень IL-8, но его увеличение статистически значимо менее существенно, чем ранее рассмотренных IL-1 $\beta$  и IL-6. Однако относительно IL-19 и TNF $\alpha$  подъем концентрации в слюне IL-8 у пациентов с периимплантитами оказался менее существенным, чем относительно IL-1 $\beta$  и IL-6.

**ТАБЛИЦА 1. ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ СЛЮНЫ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРИИМПЛАНТИТАМИ (M±m, пг/мл)**

TABLE 1. CYTOKINE PROFILE OF SALIVA IN PATIENTS WITH PERI-IMPLANTITIS (M±m, pg/mL)

Название цитокина Cytokine name	Пациенты со здоровыми имплантами Patients with healthy implants (n = 48)	Пациенты с периимплантитами Patients with peri-implantitis (n = 65)	p
IL-1β	67,5±3,1	205,9±4,2	< 0,001
IL-6	11,7±1,2	29,4±1,3	< 0,001
IL-8	102,4±2,9	168,1±3,7	< 0,001
IL-11	0,54±0,40	0,48±0,50	>0,05
IL-19	30,5±1,4	54,9±2,3	< 0,001
IL-20	2,9±0,3	3,2±0,8	>0,05
TNFα	115,6±2,4	202,4±3,8	< 0,001
IL-4	3,8±0,6	18,2±1,4	< 0,001
IL-10	15,3±0,9	66,5±2,7	< 0,01

Наряду с этим не выявлено значимых изменений в содержании в слюне пациентов с периимплантитами и со здоровым имплантом IL-11 и IL-20, которое для IL-11 было незначительно снижено в группе 1 с недостоверным различием, а для IL-20 оказалось незначительно повышенным ( $p > 0,05$ ).

Следовательно, развитие периимплантитов сопровождается увеличением экспрессии таких провоспалительных цитокинов, как IL-1β, IL-6, IL-8, IL-19 и TNFα.

В ответ на повышение содержания в слюне названных провоспалительных цитокинов у пациентов с периимплантитами наблюдалось увеличение экспрессии противовоспалительных цитокинов – IL-4, IL-10. В обоих случаях увеличение уровня противовоспалительных цитокинов оказалось значительным со статистически значимым различием к группе сравнения (пациенты со здоровым имплантом). При этом в наибольшей степени повысилось содержание в слюне пациентов с периимплантитами IL-4, а именно в 4,8 раза по отношению к группе 2. Немного меньше, но по-прежнему, как и увеличение IL-4, повысилось содержание в слюне пациентов с периимплантитами IL-10 – в 4,3 раза со статистически достоверным различием к пациентам со здоровым имплантом.

Расчет показателей диагностической информативности по общепринятой методике выявил, что наибольшая мера информативности Кульбака установлена для противовоспалительного IL-4 (табл. 2). Другой провоспалительный цитокин – IL-10 имел незначительно меньшую

информативность Кульбака, чем IL-4. Высокая диагностическая информативность характерна также для IL-1β и IL-6, занявших по величине меры Кульбака третье и четвертое ранговые места соответственно. Следует обратить внимание и на высокую диагностическую информативность TNFα, хотя параметр его информативности был существенно меньше такового IL-1β и IL-6.

Диагностическая информативность других анализированных в настоящем исследовании цитокинов была существенно ниже ранее названных. Неинформативными по критерию Кульбака были IL-11 и IL-20, так как их величина оказалась менее 1,0. Это позволяет утверждать, что для диагностики периимплантитов следует определять содержание в слюне IL-4, IL-10, IL-1β и IL-6, обладающих наибольшей мерой информативности Кульбака.

В исследовании S. Malmqvist и соавт. [6], как и нами, установлены повышенные уровни IL-1β и TNFα в слюне пациентов с периимплантитами по сравнению с пациентами контрольной группы с пародонтитом. При этом увеличение содержания в слюне IL-1β оказалось значительно выше у пациентов с пародонтитом, чем у лиц с периимплантитами, достигнув соответственно 2108 пг/мл и 1650 пг/мл. Напротив, содержание TNFα в слюне у пациентов с периимплантитами превышало таковое пациентов с пародонтитом – 38 пг/мл и 20 пг/мл, но значительно было ниже стоматологически здоровых лиц (контроль).

В других публикациях также сообщается о значительно более высоком уровне TNFα в слю-

**ТАБЛИЦА 2. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ИНФОРМАТИВНОСТЬ ИЗУЧЕННЫХ ЦИТОКИНОВ В СЛЮНЕ ДЛЯ ВЕРИФИКАЦИИ ИМПЛАНТИТОВ**

TABLE 2. DIAGNOSTIC INFORMATION VALUE OF THE STUDIED CYTOKINES IN SALIVA FOR IMPLANT VERIFICATION

Название цитокина Cytokine name	Диагностическая информативность по Кульбаку Diagnostic information value according to Kullback	Ранговое место Rank place
IL-1 $\beta$	5,7	3
IL-6	4,2	4
IL-8	2,3	7
IL-11	0,6	7
IL-19	2,7	6
IL-20	0,4	9
TNF $\alpha$	3,0	5
IL-4	8,5	1
IL-10	8,1	2

не пациентов с периимплантитами, чем у здоровых людей [3, 7, 10]. При этом указывается, что TNF $\alpha$  проявляет провоспалительные свойства и, как предполагается, играет иммуномодулирующую роль при данной патологии. Подобно TNF $\alpha$ , цитокин IL-6 также проявляет провоспалительные свойства и взаимодействует как с мембранно-связанными, так и с растворимыми формами своих рецепторов – sIL-6R $\alpha$  и sIL-6R $\beta$  [8]. При этом повышенные уровни IL-6 зависят от степени тяжести периимплантитов по сравнению со здоровыми людьми.

При изучении в слюне только двух цитокинов – IL-6 и IL-1 $\beta$  у пациентов с периимплантитами выявлено, так же как и нами, повышение их уровней до 23,15 пг/мл и 213,2 пг/мл соответственно [11].

При этом в сравнении с нашими результатами видно, что увеличение содержания IL-6 в слюне было приблизительно таким же, как у наших пациентов, и незначительно выше содержание IL-1 $\beta$ . Вместе с тем авторы рассматриваемых исследований не определяли диагностическую информативность анализированных провоспалительных цитокинов.

Аналогичный вывод относится к противовоспалительным цитокинам, поскольку их анализ выполнен без расчета меры Кульбака. Однако сообщается о повышении противовоспалительного IL-4 до 200 пг/мл при периимплантитах против 90 пг/мл у стоматологически здоровых людей [6]. Авторы указывают, что изучение других цитокинов в слюне, как и понимание роли уже изученных, может привести к улучшению диагностики периимплантитов [2, 5, 9].

## Заключение

Цитокиновый ответ при периимплантитах проявляется увеличением экспрессии в слюне пациентов таких провоспалительных цитокинов, как IL-1 $\beta$ , IL-6, IL8, IL-19, TNF $\alpha$ , а также противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10. При этом максимальное повышение в исследуемом биоматериале присуще IL-4, IL-10, IL-1 $\beta$  и IL-6. Перечисленные цитокины обладают также и наибольшей диагностической информативностью, что следует использовать при выявлении периимплантитов и, в отличие от клинических параметров, оцениваемых субъективно, объективизирует диагностику периимплантитов.

## Список литературы / References

1. Агарков Н.М., Лев И.В., Таныгин М.О., Коровин Е.Н. Социальная функциональная активность пациентов с диабетической ретинопатией // Научные результаты биомедицинских исследований, 2022. Т. 8, № 4. С. 516-523. [Agarkov N.M., Lev I.V., Tanygin M.O., Korovin E.N. Social functional activity of patients with diabetic retinopathy. *Nauchnye rezultaty biomeditsinskikh issledovaniy = Research Results in Biomedicine*, 2022, Vol. 8, no. 4, pp. 516-523. (In Russ.)]

2. Derks J., Tomasi C. Peri-implant health and disease. A systematic review of current epidemiology. *J. Clin. Periodontol.*, 2015, Vol. 42, Suppl. 16, pp. S158-S171.
3. He K., Jian F., He T., Tang H., Huang B., Wei N. Analysis of the association of TNF- $\alpha$ , IL-1A, and IL-1B polymorphisms with peri-implantitis in a Chinese non-smoking population. *Clin. Oral Investig.*, 2020, Vol. 24, no. 2, pp. 693-699.
4. Khammissa R.A., Feller L., Meyerov R., Lemmer J. Peri-implant mucositis and peri-implantitis: clinical and histopathological characteristics and treatment. *SADJ*, 2012, Vol. 67, no. 3, pp. 122-126.
5. Lee C.T., Huang Y.W., Zhu L., Weltman R. Prevalences of peri-implantitis and peri-implant mucositis: systematic review and meta-analysis. *J. Dent.*, 2017, Vol. 62, pp. 1-12.
6. Malmqvist S., Clark R., Johannsen G., Johannsen A., Boström E.A., Lira-Junior R. Immune cell composition and inflammatory profile of human peri-implantitis and periodontitis lesions. *Clin. Exp. Immunol.*, 2024, Vol. 217, no. 2, pp. 173-182.
7. Naugler W.E., Sakurai T., Kim S., Maeda S., Kim K., Elsharkawy A.M., Karin M. Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production. *Science*, 2007, Vol. 317, no. 5834, pp. 121-124.
8. Rose-John S. IL-6 trans-signaling via the soluble IL-6 receptor: importance for the pro-inflammatory activities of IL-6. *Int. J. Biol. Sci.*, 2012, Vol. 8, no. 9, pp. 1237-1247.
9. Salvi G.E., Cosgarea R., Sculean A. Prevalence of periimplant diseases. *Implant Dent.*, 2019, Vol. 28, no. 2, pp. 100-102.
10. Saremi L., Shafizadeh M., Esmaeilzadeh E., Ghaffari M.E., Mahdavi M.H., Amid R., Kadkhodazadeh M. Assessment of IL-10, IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  gene polymorphisms in patients with peri-implantitis and healthy controls. *Mol. Biol. Rep.*, 2021, Vol. 48, no. 3, pp. 2285-2290.
11. Saxena A., Rastogi P.K., Lal N., Verma U.P., Singhal R., Ahmad M.K. Evaluating the role of inflammatory biomarkers as a diagnostic tool in peri-implantitis. *J. Oral Biol. Craniofac. Res.*, 2025, Vol. 15, no. 2, pp. 228-233.
12. Simonis P., Dufour T., Tenenbaum H. Long-term implant survival and success: a 10-16-year follow-up of non-submerged dental implants. *Clin. Oral Implants Res.*, 2010, Vol. 21, no. 7, 772-777.

---

**Авторы:**

**Гонтарев С.Н.** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детской стоматологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Россия

**Гонтарева И.С.** — к.м.н., доцент кафедры детской стоматологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Россия

**Кассар Раэд Раид Саму** — аспирант кафедры детской стоматологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Россия

**Богданова А.А.** — аспирант кафедры детской стоматологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Россия

**Фарафонов В.Е.** — ординатор 2-го года кафедры детской стоматологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения РФ, г. Воронеж, Россия

---

**Authors:**

**Gontarev S.N.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Pediatric Dentistry, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

**Gontareva I.S.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Pediatric Dentistry, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

**Kassar Raed Raid Sami**, Postgraduate Student, Department of Pediatric Dentistry, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

**Bogdanova A.A.**, Postgraduate Student, Department of Pediatric Dentistry, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

**Farafonov V.E.**, 2<sup>nd</sup> year Resident, Department of Pediatric Dentistry, N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

---

Поступила 06.11.2024

Отправлена на доработку 18.11.2025

Принята к печати 22.03.2025

---

Received 06.11.2024

Revision received 18.11.2025

Accepted 22.03.2025

## **ОЦЕНКА СООТНОШЕНИЯ ПРОЦЕССОВ ЛИМФОПРОЛИФЕРАЦИИ К ЛИМФОАПОПТОЗУ У МУЖЧИН С ЗАВИСИМОСТЬЮ ОТ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ НА СЕВЕРЕ РОССИИ**

**Каббани М.С., Поповская Е.В., Шашкова Е.Ю., Филиппова О.Е.,  
Щёголева Л.С.**

*Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова  
Уральского отделения Российской академии наук, г. Архангельск, Россия*

**Резюме.** Употребление психоактивных веществ может вызывать токсическую энцефалопатию, которая способствует модуляции как врожденных, так и адаптивных иммунных реакций. Влияние употребления психоактивных веществ, в том числе запрещенных в РФ, на иммунный гомеостаз остается недостаточно изученным, особенно в условиях северных регионов с экстремальными климатическими факторами. В отношении медико-социальных последствий обращает на себя внимание стремительно нарастающая социальная дезадаптация пациентов молодого возраста, а также проявление органического поражения центральной нервной системы. Целью данной работы является оценка соотношения процессов лимфопротиферации и лимфоаптоза у мужчин с токсической энцефалопатией, вызванной психоактивными веществами, в условиях северного региона. В работе проведен сравнительный анализ иммунологических параметров периферической крови двух групп лиц – жителей северного региона РФ: 20 мужчин с токсической энцефалопатией (средний возраст  $33,8 \pm 1,8$  года) в первые сутки с момента тяжелого отравления психоактивными веществами и 22 здоровых добровольца ( $34,5 \pm 2,0$  года (контроль)). Фенотипирование лимфоцитов периферической крови выполнено методом непрямой иммунопероксидазной реакции с моноклональными антителами. Статистическая обработка данных выполнена с помощью SPSS 25.0. Результаты выявили статистически значимое ( $p < 0,01$ ) повышение лимфоцитов с маркером CD10<sup>+</sup> у мужчин, употребляющих психоактивные вещества ( $0,54 (0,40-0,75) \times 10^9$  кл/л) по сравнению с контролем ( $0,27 (0,16-0,51) \times 10^9$  кл/л), что свидетельствует о гиперпролиферации лимфоцитов за счет CD10<sup>+</sup>. При этом зафиксировано у мужчин, употребляющих психоактивные вещества, низкое количество лимфоцитов с маркером CD95<sup>+</sup> по сравнению с группой контроля, отражающее подавление апоптоза. Установлено двукратное увеличение соотношения CD10<sup>+</sup>/CD95<sup>+</sup> у мужчин, употребляющих психоактивные вещества, демон-

### **Адрес для переписки:**

*Мохаммад Сохиб Каббани  
Федеральный исследовательский центр комплексного  
изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова  
Уральского отделения Российской академии наук  
163000, Россия, г. Архангельск, пр. Ломоносова, 249.  
Тел.: 8 (8182) 28-64-19.  
E-mail: Sohimbmsk@hotmail.com*

### **Address for correspondence:**

*Mohammad Sohib Kabbani  
N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research,  
Ural Branch, Russian Academy of Sciences  
249 Lomonosov Ave  
Arkhangelsk  
163000 Russian Federation  
Phone: +7 (8182) 28-64-19.  
E-mail: Sohimbmsk@hotmail.com*

### **Образец цитирования:**

*М.С. Каббани, Е.В. Поповская, Е.Ю. Шашкова,  
О.Е. Филиппова, Л.С. Щёголева «Оценка соотношения  
процессов лимфопротиферации к лимфоаптозу у  
мужчин с зависимостью от психоактивных веществ  
на севере России» // Медицинская иммунология, 2026.  
Т. 28, № 1. С. 151-156.  
doi: 10.15789/1563-0625-ATR-3226*

*© Каббани М.С. и соавт., 2026  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0*

### **For citation:**

*M.S. Kabbani, E.V. Popovskaya, E.Yu. Shashkova,  
O.E. Filippova, L.S. Shchegoleva "Assessing the ratio  
of lymphocyte proliferation and apoptosis in males with  
psychoactive substance abuse in the North of Russia", Medical  
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya,  
Vol. 28, no. 1, pp. 151-156.  
doi: 10.15789/1563-0625-ATR-3226*

*© Kabbani M.S. et al., 2026  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License*

**DOI:** 10.15789/1563-0625-ATR-3226

стрирующее дисбаланс пролиферативно-апоптотических процессов. Отличительной особенностью для пострадавших с токсической энцефалопатией является повышенное содержание клеток CD10<sup>+</sup>, стимулирующих иммунные реакции по классическому пути на фоне низкой концентрации лимфоцитов с маркером CD95<sup>+</sup>, что свидетельствует о повышенном расходе резервных возможностей иммунного гомеостаза и их сокращении. Выявлено умеренное снижение уровня экспрессии рецептора (CD71<sup>+</sup>) на лимфоцитах у мужчин, употребляющих психоактивные вещества. Полученные данные свидетельствуют, что у лиц с токсической энцефалопатией в условиях Севера происходит нарушение как долгосрочного, так и краткосрочного механизма сохранения иммунного гомеостаза за счет дисбаланса соотношения процессов лимфопролиферации и апоптоза.

*Ключевые слова:* лимфоциты, лимфопролиферация, лимфоапоптоз, токсическая энцефалопатия, психоактивные вещества, северные регионы

## ASSESSING THE RATIO OF LYMPHOCYTE PROLIFERATION AND APOPTOSIS IN MALES WITH PSYCHOACTIVE SUBSTANCE ABUSE IN THE NORTH OF RUSSIA

Kabbani M.S., Popovskaya E.V., Shashkova E.Yu., Filippova O.E., Shchegoleva L.S.

*N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Arkhangelsk, Russian Federation*

**Abstract.** Usage of psychoactive substances may cause toxic encephalopathy, which contributes to the modulation of both innate and adaptive immune responses. The impact of psychoactive substances, including those illegal in Russia, upon immune homeostasis remains poorly studied, especially in northern regions with extreme climatic factors. With regard to medical and social consequences, attention is drawn to the rapidly increasing social maladaptation of young patients, as well as the manifestations of organic brain damage. This study is aimed at assessing the ratio of lymphocyte proliferation and apoptosis events in male subjects living in the Northern region of Russia suffering with toxic encephalopathy caused by psychoactive substances. The work included a comparative analysis of immunological parameters of peripheral blood determined in two groups of people living in the Northern region of the Russian Federation, i.e., twenty men with toxic encephalopathy (mean age 33.8±1.8 years) on the first day after severe poisoning with psychoactive substances *versus* 22 healthy volunteers (34.5±2.0 years, control group). Phenotyping of peripheral blood lymphocytes was performed by the method of indirect immunoperoxidase reaction with monoclonal antibodies. Statistical data processing was performed using SPSS 25.0. The results revealed a statistically significant ( $p < 0.01$ ) increase in lymphocytes with the CD10<sup>+</sup> marker in abusers of psychoactive substances ( $0.54 (0.40-0.75) \times 10^9$  cells/L) compared to the control ( $0.27 (0.16-0.51) \times 10^9$  cells/L), which indicates hyperproliferation of lymphocytes due to CD10<sup>+</sup>. At the same time, a low number of lymphocytes with the CD95<sup>+</sup> marker was recorded in men with psychoactive substances abuse compared to the control group, thus reflecting the suppression of apoptosis. A two-fold increase in the CD10<sup>+</sup>/CD95<sup>+</sup> ratio was established in men with psychoactive substances poisoning, demonstrating an imbalance in proliferative-apoptotic processes. A distinctive feature for men with toxic encephalopathy is an increased content of CD10<sup>+</sup> cells that stimulate immune responses via the classical pathway, along with low concentration of lymphocytes with the CD95<sup>+</sup> marker, which indicates an increased expenditure of the reserve capacity of immune homeostasis and their reduction. We have also revealed a moderate decrease in the levels of CD71 receptor expression on lymphocytes in males with psychoactive substances abuse. The data obtained indicate that in individuals with toxic encephalopathy in Northern Region, a disruption of both the long-term and short-term mechanisms for maintaining immune homeostasis is observed, being associated with an imbalanced ratio of lymphoproliferation and apoptosis processes.

*Keywords:* lymphocytes, lymphoproliferation, apoptosis, toxic encephalopathy, psychoactive substances, Northern regions

## Введение

Употребление психоактивных веществ (ПАВ) может вызывать токсическую энцефалопатию посредством различных нейротоксических механизмов, что приводит к значительным функциональным изменениям в нервной системе. А также затрагивает несколько физиологических систем, включая иммунную систему. Нарушение регуляции иммунной системы может привести к повышенной восприимчивости к инфекциям и нарушению контроля над прогрессированием заболевания [2].

ПАВ оказывают иммуномодулирующее действие посредством нескольких механизмов. К ним относятся прямое взаимодействие с иммунными клетками, модуляция продукции цитокинов и вмешательство в нейроиммунные пути. Известно, что взаимодействие с мышинными опиоидными рецепторами (MOR) на иммунных клетках приводит к подавлению продукции цитокинов и нарушению фагоцитарной функции [9], изменяя баланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, что способствует нарушению регуляции иммунной системы [5].

Врожденная иммунная система обеспечивает первую линию защиты от патогенов. Наркотики, вызывающие привыкание, ослабляют врожденный иммунитет, влияя на функцию ключевых клеток, таких как макрофаги, нейтрофилы и естественные клетки-киллеры (NK). ПАВ подавляют выработку провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин- $1\beta$  (IL- $1\beta$ ) и фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) [4, 6].

ПАВ нарушают гуморальный иммунитет, опосредованный В-клетками, снижая выработку антител в ответ на антигенные вызовы [10]. Кроме того, воздействие наркотиков может нарушить полифункциональность Т-клеток и прогрессирование субпопуляций, что приводит к снижению выработки цитокинов и истощению Т-клеток [14]. А также приводит к снижению инфильтрации и активации Т-клеток в ответ на антигены путем подавления экспрессии рецепторы CD3 и CD28 [7].

На данный момент отмечается отсутствие комплексных исследований, напрямую связывающих употребление ПАВ (в том числе запрещенных на территории РФ) со специфическими изменениями в процессах лимфопротиферации и лимфоапоптоза.

**Целью данной работы** является установление соотношения процессов лимфопротиферации и лимфоапоптоза у мужчин с токсической энцефалопатией ПАВ в условиях северного региона.

## Материалы и методы

Работа выполнена на базе лаборатории физиологии иммунокомпетентных клеток ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН, гос. задание № 125021902582-1.

В работе обследовано 42 человека, проживающих в северном регионе РФ (г. Архангельск). Обследуемые подразделены на две группы: группа 1 состояла из 20 мужчин, поступивших в отделение скорой помощи после передозировки ПАВ в течение первых суток, в возрасте  $33,8 \pm 1,8$  года; группа 2 (контрольная группа) — из 22 практически здоровых мужчин в возрасте  $34,5 \pm 2,0$  года.

Исследование проводили с соблюдением основных норм биомедицинской этики в соответствии с документом «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» (Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации 1964 г.) с письменного согласия респондентов или их законных представителей. Этический протокол № 4, 10.02.2022. В периферической крови определено соотношение процессов лимфопротиферации к лимфоапоптозу (CD10<sup>+</sup>/CD95<sup>+</sup> и CD71<sup>+</sup>/CD95<sup>+</sup>). Определено общее количество лейкоцитов стандартным методом в камере Горяева, подготовка мазков крови стандартным методом по Романовскому—Гимзе для подсчета количества лимфоцитов, мазков лимфоцитов с помощью фикола (1,077) с их фиксацией для дальнейшей обработки и подсчета лимфоцитов с маркером к лимфопротиферации CD10<sup>+</sup>, лимфоциты с рецептором к трансферрину CD71<sup>+</sup> и лимфоциты с маркером к апоптозу CD95<sup>+</sup> с помощью метода непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием моноклональных антител на препаратах лимфоцитов типа «высушенная капля» с применением пероксидазного конъюгата и окрашиванием раствором хромогена.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью SPSS 25.0. Отсутствие нормального распределения определяли с помощью критерия Шапиро—Уилка. Для описания мер центральной тенденции использовали медиану (Me) и интерквартильный размах ( $Q_{0,25}$ — $Q_{0,75}$ ). А для представления диапазона распределения полученных результатов использовали 95%-ный доверительный интервал (нижняя граница — верхняя граница). Для определения статистической значимости различий между обследованными группами использован критерий Манна—Уитни, уровень значимости  $p < 0,05$ . В связи с нормальным распределением данных по возрасту обследуемых использовали среднее значение и стандартную ошибку ( $M \pm m$ ) для представления группового возраста.

## Результаты и обсуждение

Результаты анализа показали, что медиана содержания лимфоцитов с маркером к лимфопротерации CD10<sup>+</sup> составляет 0,54 (0,40-0,75) × 10<sup>9</sup> кл/л у мужчин с острой энцефалопатией токсического генеза, употребляющих ПАВ (табл. 1), что находится на стрессовом относительно повышенном уровне (норма до 0,6 × 10<sup>9</sup> кл/л) [3] и статистически значимо выше в 2 раза, чем у группы контроля (0,27 (0,16-0,51) × 10<sup>9</sup> кл/л) (p < 0,01).

Медиана содержания лимфоцитов с рецептором к трансферрину CD71<sup>+</sup>, отражающих уровень пролиферации активированных лимфоцитов, составляет 0,33 (0,29-0,47) у мужчин, употребляющих ПАВ, что соответствует состоянию умеренного подавления процессов активации и пролиферации лимфоцитов [11], вне зависимости от отсутствия статистически значимого различия с контрольной группой 0,47 (0,28-0,58) × 10<sup>9</sup> кл/л.

Несмотря на отсутствие статистически значимого различия между изученными группами, зарегистрировано снижение количества лимфоцитов с маркером к апоптозу CD95<sup>+</sup> у мужчин, употребляющих ПАВ, причем медиана составила 0,36 (0,27-0,49) × 10<sup>9</sup> кл/л, по сравнению с группой контроля, у которых медиана лимфоцитов с рецептором CD95<sup>+</sup> (0,45 (0,31-0,60) × 10<sup>9</sup> кл/л) находилась на нижней границе физиологических норм (0,45-0,55 × 10<sup>9</sup> кл/л) [3], что сочетается с работой Suzuki S. и соавт. [15], которые полагают, что ПАВ вызывают кратковременное подавление апоптоза, вопреки большинству исследований, которые зарегистрировали состояние активации процесса апоптоза при употреблении разных ПАВ [8, 12, 13].

Соотношение процессов лимфопротерации к лимфоапоптозу за счет CD10<sup>+</sup>/CD95<sup>+</sup> резко увеличивается у мужчин, употребляющих ПАВ, причем медиана этого соотношения составляет 1,32 (1,05-2,32), что практически в 2 раза статистически значимо выше, чем у контрольной группы 0,61 (0,50-1,40) (p < 0,01). Это изменение вызвано значительным повышением количества лимфоцитов с маркером CD10<sup>+</sup> и умеренным снижением количества лимфоцитов с маркером CD95<sup>+</sup>.

Медиана соотношения процесса пролиферации активированных лимфоцитов к лимфоапоптозу за счет CD71<sup>+</sup>/CD95<sup>+</sup> у мужчин, употребляющих ПАВ, составляет 0,91 (0,85-1,15), что имеет характер незначительного снижения по сравнению с группой контроля 1,05 (0,91-1,19) за счет относительно и умеренного снижения количества клеток с маркерами CD71<sup>+</sup> и CD95<sup>+</sup> соответственно.

Иными словами, у лиц, употребляющих ПАВ, регистрируется нарушение долгосрочного регуляторного механизма иммунного гомеостаза путем дисбаланса соотношения CD10<sup>+</sup>/CD95<sup>+</sup> на фоне стимуляции лимфопротерации (CD10<sup>+</sup>), в качестве компенсаторной реакции за нарушение кратковременного регуляторного механизма, связанного с умеренным снижением соотношения CD71<sup>+</sup>/CD95<sup>+</sup> на фоне подавления процессов активации пролиферации лимфоцитов за счет (CD71<sup>+</sup>), а также кратковременное подавление процесса апоптоза, что согласуется с нашими ранними исследованиями [1] – соотношение CD71<sup>+</sup>/CD95<sup>+</sup> имеет более стабильный и сбалансированный характер у жителей северных регионов.

ТАБЛИЦА 1. МЕДИАНА ИЗУЧЕННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У МУЖЧИН С ОСТРЫМ ОТРАВЛЕНИЕМ ПАВ

TABLE 1. MEDIAN VALUES OF THE STUDIED PARAMETERS IN MEN WITH ACUTE PAS POISONING

Показатель Parameter	Медиана (Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub> ) Median (Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub> )		Уровень значимости p-value
	Наркоманы Addicts n = 20	Контроль Control n = 22	
CD10 <sup>+</sup> , × 10 <sup>9</sup> кл/л CD10 <sup>+</sup> , × 10 <sup>9</sup> cell/L	0,54 (0,40-0,75)	0,27 (0,16-0,51)	<b>0,004</b>
CD71 <sup>+</sup> , × 10 <sup>9</sup> кл/л CD71 <sup>+</sup> , × 10 <sup>9</sup> cell/L	0,33 (0,29-0,47)	0,47 (0,28-0,58)	0,289
CD95 <sup>+</sup> , × 10 <sup>9</sup> кл/л CD95 <sup>+</sup> , × 10 <sup>9</sup> cell/L	0,36 (0,27-0,49)	0,45 (0,31-0,60)	0,314
CD10 <sup>+</sup> /CD95 <sup>+</sup>	1,32 (1,05-2,32)	0,61 (0,50-1,40)	<b>0,002</b>
CD71 <sup>+</sup> /CD95 <sup>+</sup>	0,91 (0,85-1,15)	1,05 (0,91-1,19)	0,207

## Заключение

Проведенное исследование позволило выявить значимые изменения в соотношении процессов лимфопротиферации и лимфоаптоза у мужчин с энцефалопатией токсического генеза (ПАВ), проживающих в АЗРФ (г. Архангельск). Полученные данные свидетельствуют о выраженном дисбалансе иммунного гомеостаза обследуемых первой группы, что проявляется резкой стимуляцией лимфопротиферации (CD10<sup>+</sup>), подавлением процесса апоптоза (CD95<sup>+</sup>), а также снижением активации и протиферации лимфоцитов за счет (CD71<sup>+</sup>). Полученные в работе результаты исследования свидетельствуют о том, что сокращение резервных возможностей иммунного гомеостаза у лиц с токсической энцефалопатией 20-40 лет может способствовать крайне быстрому развитию вторичных экологически зависимых иммунодефицитов как посттравматиче-

ского осложнения, а также раннему биологическому старению и смерти.

Данная работа подчеркивает необходимость дальнейших исследований для более глубокого понимания механизмов, влияющих на иммунный ответ у лиц, употребляющих ПАВ, с целью профилактики их употребления и оказания своевременной помощи пострадавшим от острого отравления ПАВ в экстремальных условиях Севера.

## Благодарности

Авторы выражают благодарность заведующему отделением нейрохирургии ГБУЗ «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Воловевич» (г. Архангельск), заслуженному врачу РФ В.Г. Порохину за помощь в организации фрагмента исследования.

## Список литературы / References

1. Каббани М.С., Щёголева Л.С., Шашкова Е.Ю. Соотношение иммунокомпетентных клеток и индекса NLR у мужчин экстремальных профессий (гидрографов) в Арктическом регионе РФ // Якутский медицинский журнал, 2024. Т. 4, № 88. С. 84-87. [Kabbani M.S., Shchegoleva L.S., Shashkova E.Yu. Ratio of immunocompetent cells and NLR index in men of extreme professions (hydrographers) in the Arctic region of the Russian Federation. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal = Yakut Medical Journal*, 2024, Vol. 4, no. 88, pp. 84-87. (In Russ.)]
2. Павлова А., Калёкин Р., Джувалыков П., Волкова А., Павлов А. Нейротоксическое действие этанола и других психоактивных веществ как общепатологическое основание токсической энцефалопатии // Журнал медико-биологических исследований, 2023. Т. 11, № 2. С. 207-216. [Pavlova A., Kalekin P., Dzhuvalyakov P., Volkova A., Pavlov A. Neurotoxic Effect of ethanol and other psychoactive substances as a general pathological basis of toxic encephalopathy. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy = Journal of Medical and Biological Research*, 2023, Vol. 11, no. 2, pp. 207-216. (In Russ.)]
3. Пределы физиологического колебания в периферической крови метаболитов, гормонов, лимфоцитов, цитокинов и иммуноглобулинов у жителей Архангельской области: Информационные материалы / Сост., отв. ред. Л.К. Добродеева. Архангельск, 2005. 52 с. [Limits of physiological fluctuations in peripheral blood of metabolites, hormones, lymphocytes, cytokines and immunoglobulins in residents of the Arkhangelsk region: Information materials / Comp. Ed. L.K. Dobrodeeva]. Arkhangelsk, 2005. 52 p.
4. Bravo J., Magalhães C., Andrade E.B., Magalhães A., Summavielle T. The impact of psychostimulants on central and peripheral neuro-immune regulation: a scoping review of cytokine profiles and their implications for addiction. *Front. Cell. Neurosci.*, 2023, Vol. 17, 1109611. doi: 10.3389/fncel.2023.1109611.
5. Cabral G.A. Drugs of abuse, immune modulation, and AIDS. *J. Neuroimmune Pharmacol.*, 2006, Vol. 1, no. 3, pp. 280-295.
6. Famitafreshi H., Karimian M. Influence of psychoactive substances on the immune system and involvement of the brain through immunologically-mediated mechanisms. *Alcohol. Drug Addict.*, 2021, Vol. 34, no. 4, pp. 299-306.
7. Hernandez-Santini A.C., Mitha A.N., Chow D., Hamed M.F., Gucwa A.L., Vaval V., Martinez L.R. Methamphetamine facilitates pulmonary and splenic tissue injury and reduces T cell infiltration in C57BL/6 mice after antigenic challenge. *Sci. Rep.*, 2021, Vol. 11, no. 1, 8207. doi: 10.1038/s41598-021-87728-4.
8. Jankowski M.M., Ignatowska-Jankowska B.M., Glac W., Wierowski M., Kazmierska-Grebowska P., Swiergiel A.H. Intravenous haloperidol and cocaine alter the distribution of T CD3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup>, non-T/NK and NKT cells in rats. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 2023, Vol. 50, no. 6, pp. 453-462.
9. Kaplan B.L.F. Immunotoxicology of drugs of abuse. In: Reference module in biomedical sciences. Elsevier, 2024.
10. Mitha A.N., Chow D., Vaval V., Guerrero P., Rivera-Rodriguez D.E., Martinez L.R. Methamphetamine compromises the adaptive B cell-mediated immunity to antigenic challenge in C57BL/6 Mice. *Front. Toxicol.*, 2021, Vol. 3, 629451. doi: 10.3389/ftox.2021.629451.

11. Potula R., Haldar B., Cenna J.M., Sriram U., Fan S. Methamphetamine alters T cell cycle entry and progression: role in immune dysfunction. *Cell Death Discov.*, 2018, Vol. 4, no. 1, 44. doi: 10.1038/s41420-018-0045-6.
12. Roy S., Ninkovic J., Banerjee S., Charboneau R.G., Das S., Dutta R., Kirchner V.A., Koodie L., Ma J., Meng J., Barke R.A. Opioid drug abuse and modulation of immune function: consequences in the susceptibility to opportunistic infections. *J. Neuroimmune Pharmacol.*, 2011, Vol. 6, no. 4, pp. 442-465.
13. Sriram U., Haldar B., Cenna J.M., Gofman L., Potula R. Methamphetamine mediates immune dysregulation in a murine model of chronic viral infection. *Front. Microbiol.*, 2015, Vol. 6, 793. doi: 10.3389/fmicb.2015.00793.
14. Sriram U., Hill B.L., Cenna J.M., Gofman L., Fernandes N.C., Haldar B., Potula R. Impaired subset progression and polyfunctionality of T cells in mice exposed to methamphetamine during chronic LCMV infection. *PloS ONE*, 2016, Vol. 11, no. 10, e0164966. doi: 10.1371/journal.pone.0164966.
15. Suzuki S., Chuang L.F., Doi R.H., Chuang R.Y. Morphine suppresses lymphocyte apoptosis by blocking p53-mediated death signaling. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2003, Vol. 308, no. 4, pp. 802-808.

---

**Авторы:**

**Каббани М.С.** — к.б.н., научный сотрудник лаборатории физиологии иммунокомпетентных клеток, Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова Уральского отделения Российской академии наук, г. Архангельск, Россия

**Поповская Е.В.** — врач-нейрохирург, научный сотрудник лаборатории физиологии иммунокомпетентных клеток, Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова Уральского отделения Российской академии наук, г. Архангельск, Россия

**Шашкова Е.Ю.** — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории физиологии иммунокомпетентных клеток, Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова Уральского отделения Российской академии наук, г. Архангельск, Россия

**Филиппова О.Е.** — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории физиологии иммунокомпетентных клеток, Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова Уральского отделения Российской академии наук, г. Архангельск, Россия

**Щёголева Л.С.** — д.б.н., профессор, главный научный сотрудник, заведующая лабораторией физиологии иммунокомпетентных клеток, Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова Уральского отделения Российской академии наук, г. Архангельск, Россия

**Authors:**

**Kabbanı M.S.**, PhD (Biology), Researcher, Laboratory of Physiology of Immunocompetent Cell, N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Arkhangelsk, Russian Federation

**Popovskaya E.V.**, Neurosurgeon, Researcher, Laboratory of Physiology of Immunocompetent Cell, N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Arkhangelsk, Russian Federation

**Shashkova E. Yu.**, PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Physiology of Immunocompetent Cell, N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Arkhangelsk, Russian Federation

**Filippova O.E.**, PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Physiology of Immunocompetent Cell, N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Arkhangelsk, Russian Federation

**Shchegoleva L.S.**, PhD, MD (Biology), Professor, Chief Researcher, Head, Laboratory of Physiology of Immunocompetent Cell, N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Arkhangelsk, Russian Federation

---

Поступила 21.05.2025  
Отправлена на доработку 06.06.2025  
Принята к печати 25.06.2025

---

Received 21.05.2025  
Revision received 06.06.2025  
Accepted 25.06.2025

## **ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА НАЛИЧИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ БЕЗ ЛАБОРАТОРНЫХ ПРИЗНАКОВ ВОСПАЛЕНИЯ**

**Халитова Ю.А., Мякишева Ю.В., Лямин А.В., Ерещенко А.А.,  
Янченко А.В.**

*ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,  
г. Самара, Россия*

**Резюме.** Традиционные лабораторные критерии, указывающие на системное воспаление, такие как повышение С-реактивного белка, скорости оседания эритроцитов и лейкоцитоз, могут отсутствовать у ряда пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), что затрудняет постановку диагноза. Целью данного исследования являлось определение дополнительных иммунологических и биохимических критериев риска наличия ВЗК у пациентов с отсутствием неспецифических лабораторных критериев воспаления. В работе было обследовано 150 пациентов, из которых были сформированы 2 группы: группа наблюдения (100 пациентов с верифицированным диагнозом «язвенный колит» или «болезнь Крона») и группа контроля (50 клинически здоровых лиц). Всем обследуемым проводилось исследование общего анализа крови, биохимический анализ крови с определением концентрации общего белка, белковых фракций, мочевины, креатинина, глюкозы, С-реактивного белка, активности АЛАТ, АСАТ, определение иммунологических показателей – концентрации ИЛ-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  и ИЛ-4. На основании результатов общего и биохимического анализов крови пациенты из группы наблюдения были разделены на две подгруппы – с наличием и отсутствием классических лабораторных признаков воспаления. Оценивались три основных лабораторных показателя крови для диагностики воспалительного процесса: скорость оседания эритроцитов, количество лейкоцитов, концентрация С-реактивного белка. За наличие лабораторных признаков воспаления принимали повышение двух и более вышеперечисленных параметров крови выше референтных значений. Было отмечено, что у 40% пациентов с ВЗК отсутствовали неспецифические лабораторные критерии воспаления: при язвенном колите в 37% случаев, при болезни Крона в 46% случаев ( $p < 0,001$ ). Далее был проведен сравнительный анализ уровней цитокинов и биохимических маркеров в сыворотке крови пациентов из группы контроля и пациентов с ВЗК с отсутствием лабораторных признаков воспаления. На основе получен-

---

### **Адрес для переписки:**

*Янченко Анна Витальевна  
ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения РФ  
443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89.  
Тел.: 8 (917) 140-27-55.  
E-mail: a.v.yanchenko@samsmu.ru*

### **Address for correspondence:**

*Anna V. Yanchenko  
Samara State Medical University  
89 Chapaevskaya St  
Samara  
443099 Russian Federation  
Phone: +7 (917) 140-27-55.  
E-mail: a.v.yanchenko@samsmu.ru*

---

### **Образец цитирования:**

*Ю.А. Халитова, Ю.В. Мякишева, А.В. Лямин,  
А.А. Ерещенко, А.В. Янченко «Прогнозирование риска  
наличия воспалительных заболеваний кишечника  
у пациентов без лабораторных признаков воспаления»  
// Медицинская иммунология, 2026. Т. 28, № 1.  
С. 157-162. doi: 10.15789/1563-0625-RPO-3084  
© Халитова Ю.А. и соавт., 2026  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0*

### **For citation:**

*Yu.A. Khalitova, Yu.V. Myakisheva, A.V. Lyamin,  
A.A. Ereshchenko, A.V. Yanchenko “Risk prediction  
of inflammatory bowel diseases in the patients lacking  
the laboratory inflammation markers”, Medical Immunology  
(Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2026, Vol. 28, no. 1,  
pp. 157-162.  
doi: 10.15789/1563-0625-RPO-3084  
© Khalitova Yu.A. et al., 2026  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License  
DOI: 10.15789/1563-0625-RPO-3084*

ных данных была разработана прогностическая модель вероятности наличия ВЗК у пациентов с отсутствием неспецифических лабораторных критериев воспаления в зависимости от биохимических и иммунологических показателей крови. В модель были включены такие параметры сыворотки крови, как концентрация глюкозы, натрия и IL-4. Прогностическая способность модели оценена методом ROC-анализа (AUC  $0,970 \pm 0,018$  95% ДИ:  $0,936-1,000$ ;  $p < 0,001$ ). На основании полученных результатов предложен алгоритм прогнозирования риска наличия ВЗК у пациентов с отсутствием неспецифических лабораторных критериев воспаления с учетом иммунологических и биохимических параметров сыворотки крови. Полученные данные позволили выявить дополнительные критерии риска наличия ВЗК у пациентов с отсутствием неспецифических метаболических критериев воспаления.

*Ключевые слова:* воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, лабораторные критерии воспаления, С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов, количество лейкоцитов, IL-4, глюкоза, натрий

## RISK PREDICTION OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES IN THE PATIENTS LACKING THE LABORATORY INFLAMMATION MARKERS

Khalitova Yu.A., Myakisheva Yu.V., Lyamin A.V., Ereshchenko A.A., Yanchenko A.V.

*Samara State Medical University, Samara, Russian Federation*

**Abstract.** Some patients with inflammatory bowel disease (IBD) may lack the conventional inflammation criteria, i.e., elevated CRP, ESR and leukocytosis. The aim of this study was to search for additional laboratory risk criteria of IBD in patients with non-specific inflammation markers. The study involved 150 patients divided in two groups: an observation group (100 patients with a verified diagnosis of ulcerative colitis or Crohn's disease) and a control group (50 clinically healthy individuals). All subjects were tested for complete blood analysis, blood biochemistry. IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , and IL-4 concentrations were also assayed. As based on general blood counts and biochemistry testing, the patients from the observation group were divided in two subgroups, i.e., the persons with classic laboratory signs of inflammation, and those without detectable inflammation markers. Three main laboratory blood parameters were assessed for diagnostics of inflammatory process: ESR, white blood cell counts and CRP level. Increase in two or more of the above blood parameters had been considered a positive finding. It was noted that 40% of patients with IBD lacked the non-specific laboratory criteria of inflammation: in 37% of patients with ulcerative colitis, and in 46% of Crohn's disease cases ( $p < 0.001$ ). Moreover, we carried out a comparative analysis of cytokine levels and biochemical markers in the blood serum from the controls, and IBD patients without laboratory signs of inflammation. Based on the obtained data, we developed a prognostic model for the IBD probability in patients without non-specific inflammation markers, depending on biochemical and immunological blood parameters. The model included such serum parameters as glucose, sodium and IL-4 concentrations. The predictive ability of the model was assessed using ROC analysis (AUC  $0.970 \pm 0.018$  95% CI:  $0.936-1.000$ ;  $p < 0.001$ ). An algorithm for predicting the IBD risk in patients without non-specific laboratory criteria of inflammation was proposed. The obtained data enable us to identify additional criteria for the IBD risk in patients lacking the non-specific metabolic criteria of inflammation.

*Keywords:* inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, laboratory criteria of inflammation, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, white blood cell counts, IL-4, glucose, sodium

### Introduction

Inflammatory bowel disease (IBD), including ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), are chronic inflammatory processes of the gastrointestinal tract, characterized by a relapsing and

remitting course. These nosological forms are similar to some extent, have common symptoms and lead to digestive disorders [4]. The diagnosis of IBD is based on a combination of clinical symptoms with features detected during endoscopic and radiological

studies, which play an important role in diagnosis and severity assessment [2]. However, the invasiveness of the procedure is associated with significant risk and does not allow to assess condition of the entire gastrointestinal tract. Alternative non-invasive biomarkers are being studied as tools for predicting IBD and managing the course of the disease [3]. The search for biomarkers that would reflect the actual development of the disease and thus play an important role in the therapy of IBD is currently relevant. To date the search for biomarkers that would reflect the actual development of the disease and thus play an important role in the treatment of IBD is relevant. Therefore, correct diagnosis and accurate monitoring play an important role in the treatment of patients with IBD. Traditionally used laboratory markers of systemic inflammation, such as C-reactive protein or white blood cell count, are not sensitive and specific enough to diagnose IBD or determine the treatment strategy. Endoscopy and biopsy remain the gold standard methods. However, these procedures are invasive, expensive, and associated with a risk of complications. In addition, in clinical practice, there may be cases where patients with IBD may not have classic laboratory signs of inflammation (increased erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein and leukocytosis). This group of patients is of particular interest from the point of view of differential diagnosis of IBD, since the atypical clinical and laboratory manifestations can lead to underdiagnosis of this pathology and, as a consequence, a decrease in the quality of life of such patients due to untimely diagnosis and lack of treatment.

**The aim of this study** was to identify additional immunological and biochemical criteria for the risk of IBD in patients with no non-specific laboratory criteria of inflammation.

## Materials and methods

The study was approved by the Committee on Ethics and Evidence of Medical Scientific Research of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (protocol dated November 23, 2019). The study involved 150 patients, of whom 2 groups were formed: an observation group (100 patients with IBD) and a control group (50 clinically healthy individuals). The following inclusion criteria were used to select patients for the observation group: a verified diagnosis of UC or CD, confirmed by laboratory and clinical diagnostic methods, including histological examination of biopsy specimens; absence of concomitant diseases that prevent the examination; patient age from 16 to 80 years; signed informed consent to participate in the study.

The exclusion criteria were: unconfirmed diagnosis of IBD; concomitant diseases of the cardiovascular, respiratory, endocrine and urinary systems; pregnancy; presence of malignant tumors of any localization at present; chemoradiotherapy; patients taking selective immunosuppressants; a history of mental pathology that prevents the patient from participating in the study; refusal to participate in the study.

All subjects underwent a complete blood count using a SYSMEX XT 2000i hematology analyzer (Japan). Biochemical blood test to determine the concentration of total protein, protein fractions, urea, creatinine, glucose, C-reactive protein, ALT and AST activity was performed using a Hitachi 902 automatic biochemical analyzer, Japan [1, 5]. Immunological parameters – IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  and IL-4 concentrations in blood serum – were determined by enzyme immunoassay using commercial test systems (BioChemMack, Russia).

Statistical data processing was performed using StatTech v. 4.4.1 (developer – StatTech LLC, Russia). Data distribution was assessed using the Shapiro–Wilk test. Intergroup comparisons were performed using the Mann–Whitney test with Bonferroni correction. Pearson’s chi-square test was used to analyze nominal features. The development of a prognostic model of the probability of an outcome was performed using the logistic regression method. ROC analysis was used to assess the diagnostic significance of quantitative features in predicting a specific outcome.

## Results and discussion

Based on the results of general and biochemical blood tests, patients from the observation group were divided into two subgroups – with and without classic laboratory signs of inflammation. Three main laboratory blood parameters were assessed for diagnosing the inflammatory process: erythrocyte sedimentation rate, white blood cell count and C-reactive protein level. The presence of laboratory signs of inflammation was considered to be an increase in two or more of the above blood parameters. It is noted that 40% of patients with IBD do not have non-specific laboratory criteria of inflammation: in UC in 37% of cases, in CD in 46% of cases ( $p < 0.001$ ).

Further, a comparative analysis of the levels of cytokines and biochemical markers in the blood serum of patients from the control group and patients with IBD with no laboratory signs of inflammation was carried out (Table 1).

Based on the obtained data, a prognostic model was developed using the logistic regression method to determine the probability of the risk of IBD in patients without laboratory signs of inflammation based on immunological and biochemical blood parameters. The number of observations was 93. The observed dependence is described by the equation:

TABLE 1. ANALYSIS OF IMMUNOLOGICAL AND BIOCHEMICAL PARAMETERS OF BLOOD SERUM IN PATIENTS FROM THE CONTROL GROUP AND PATIENTS WITH IBD WITHOUT LABORATORY SIGNS OF INFLAMMATION (LSI)

Parameters	Categories	Me	Q <sub>0.25</sub> -Q <sub>0.75</sub>	n	p
<b>Immunological parameters</b>					
IL-1β, pg/mL	IBD without LSI	1.82	1.37-2.41	43	< 0.001
	Control	0.07	0.06-0.07	50	
IL-4, pg/mL	IBD without LSI	1.72	0.62-2.44	43	< 0.001
	Control	0.03	0.02-0.09	50	
TNFα, pg/mL	IBD without LSI	1.03	0.04-2.02	43	< 0.001
	Control	0.03	0.02-0.03	50	
<b>Biochemical parameters</b>					
Total protein, g/L	IBD without LSI	67.00	54.20-69.95	43	< 0.001
	Control	74.75	69.00-78.78	50	
C-reactive protein, mg/L	IBD without LSI	3.40	3.12-4.40	43	< 0.001
	Control	1.52	1.00-2.27	50	
Urea, mmol/L	IBD without LSI	4.40	2.75-5.55	43	0.013
	Control	5.50	4.46-6.42	50	
Creatinine, μmol/L	IBD without LSI	79.80	66.00-90.00	43	0.870
	Control	80.00	72.25-89.00	50	
Glucose, mmol/L	IBD without LSI	5.90	4.80-6.20	43	< 0.001
	Control	4.71	4.05-5.45	50	
ALT, U/L	IBD without LSI	26.00	16.00-34.00	43	0.952
	Control	23.00	18.25-31.00	50	
AST, U/L	IBD without LSI	21.00	16.00-24.75	43	0.189
	Control	27.00	20.00-32.75	50	
Sodium, mmol/L	IBD without LSI	141.00	126.00-142.50	43	0.061
	Control	139.25	137.00-146.75	50	
Potassium, mmol/L	IBD without LSI	4.00	3.51-4.42	43	0.821
	Control	4.17	3.90-4.67	50	
Chlorides, mmol/L	IBD without LSI	97.00	90.00-101.00	43	< 0.001
	Control	102.00	99.00-105.00	50	

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$z = -5.6 - 1.863 \times \text{Glu} - 3.775 \times \text{IL-4} + 0.128 \times \text{Na}$   
where P – probability of absence of the risk of IBD;  
Glu – glucose, mmol/L; IL-4 – interleukin-4, ng/mL;  
Na – sodium, mmol/L; e – exponent ( $e = 2.7182$  – constant); z – dependent binary variable (presence and absence of IBD); -5.6, -1.863, -3.775, -0.128 – coefficients obtained experimentally.

When assessing the dependence of the probability of no risk of IBD in patients with the absence of non-specific laboratory criteria of inflammation on

the value of the logistic function P using the ROC analysis, the curve in Figure 1 was obtained.

The area under the ROC curve comprised  $0.970 \pm 0.018$  with 95% CI: 0.936-1.000. The resulting model was statistically significant ( $p < 0.001$ ).

The cut-off value of logistic function P is 0.534. The absence of IBD risk in patients with no non-specific metabolic criteria of inflammation was predicted when logistic function P value was greater than or equal to this value. The sensitivity and specificity of the model were 98.0% and 86.0%, respectively.

Based on the obtained results, an algorithm for predicting the risk of IBD in patients with no non-specific laboratory criteria of inflammation is proposed taking into account the immunological and biochemical parameters of blood serum, which is presented in Figure 2.

The algorithm is implemented as follows:

1) All patients with suspected IBD should undergo general clinical and biochemical blood tests in accordance with clinical guidelines.

2) In the presence of 2 or more non-specific metabolic criteria of inflammation (leukocytosis/ increased ESR/ increased CRP), a corresponding conclusion is made about the risk of IBD. It is necessary to conduct a comprehensive examination of patients according to clinical guidelines, including colonoscopy with biopsy, ultrasound examination of the abdominal organs, magnetic resonance imaging of

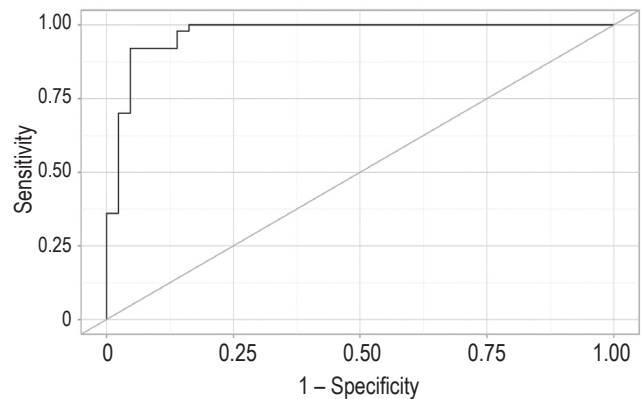


Figure 1. ROC-curve characterizing the dependence of the probability of the presence of IBD in patients with the absence of non-specific laboratory criteria of inflammation on the value of the logistic function P

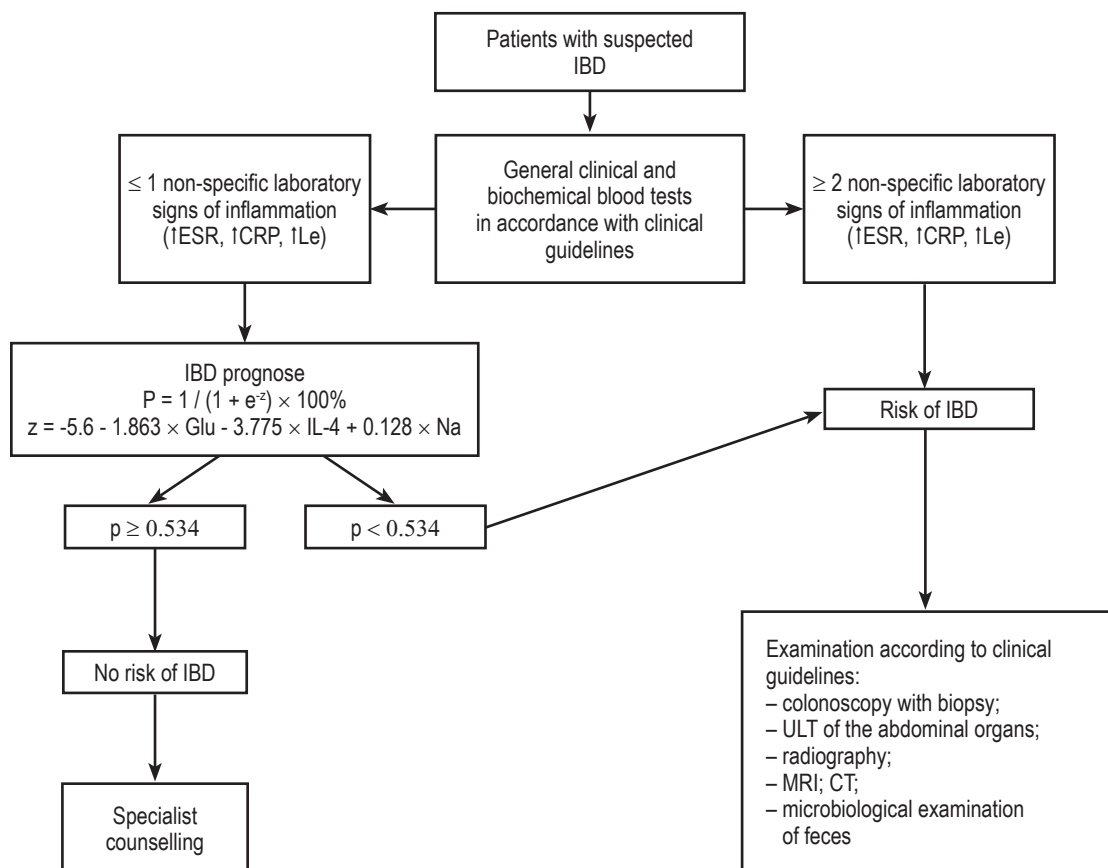


Figure 2. Algorithm for predicting the risk of IBD in patients with no non-specific metabolic criteria of inflammation based on biochemical and immunological parameters of blood serum

Note. IBD, inflammatory bowel disease; P, probability of absence of the risk of IBD; Glu, serum glucose, mmol/L; IL-4, serum IL-4, pg/mL; Na, serum sodium, mmol/L; ULT, ultrasound examination of the abdominal organs; MRI, magnetic resonance imaging of the abdominal organs; CT, computed tomography of the abdominal organs with contrast of the intestine.

the abdominal organs, computed tomography of the abdominal organs with contrast of the intestine.

3) In the absence of non-specific metabolic criteria of inflammation or the presence of one parameter, apply a model to determine the risk of IBD in patients with no non-specific metabolic criteria of inflammation based on biochemical and immunological parameters of blood serum. If the corresponding risk is detected, conduct a set of studies according to established clinical guidelines for IBD.

4) In the absence of a prognosis for the risk of IBD, it is recommended to continue the diagnostic

search; consultations with relevant specialists are required.

## Conclusion

Thus, the data obtained based on the study of the characteristics of the immunological and biochemical mechanisms of formation made it possible to identify additional criteria for the risk of the presence of IBD in patients with the absence of non-specific metabolic criteria of inflammation.

## References

1. Cecerska-Heryć E., Ronkowski B., Heryć R., Serwin N., Grygorcewicz B., Roszak M., Galant K., Dołęgowska B. Proteomic and lipidomic biomarkers in the diagnosis and progression of inflammatory bowel disease – a review. *Proteomics. Clin. Appl.*, 2023, Vol. 17, no. 1, e2200003. doi: 10.1002/prca.202200003.
2. Lee J.M., Lee K.M. Endoscopic diagnosis and differentiation of inflammatory bowel disease. *Clin. Endosc.*, 2016, Vol. 49, no.4, pp. 370-375.
3. Liu D., Saikam V., Skrada K.A., Merlin D., Iyer, S.S. Inflammatory bowel disease biomarkers. *Med. Res. Rev.*, 2022, Vol. 42, no .5, pp.1856-1887.
4. Molodecky N.A., Soon I.S., Rabi D.M., Ghali W.A., Ferris M., Chernoff G., Benchimol E.I., Panaccione R., Ghosh S., Barkema H.W., Kaplan G.G. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*, 2012, Vol. 142, pp. 46-54.
5. Titov V.N., Bliznyukov O.P. C-reactive protein: its physical-and-chemical properties, determination techniques and diagnostic value. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*, 2004, no. 4, pp. 3-9. (In Russ.)

### Авторы:

**Халитова Ю.А.** — старший преподаватель кафедры общей и молекулярной биологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Самара, Россия

**Мякишева Ю.В.** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой общей и молекулярной биологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Самара, Россия

**Лямин А.В.** — д.м.н., профессор кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, директор Научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Самара, Россия

**Ерещенко А.А.** — к.м.н., заведующая лабораторией иммунологических методов исследования Научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий, доцент кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Самара, Россия

**Янченко А.В.** — специалист лаборатории иммунологических методов исследования Научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Самара, Россия

### Authors:

**Khalitova Yu.A.**, Senior Lecturer, Department of General and Molecular Biology, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

**Myakisheva Yu.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of General and Molecular Biology, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

**Lyamin A.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor of the Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Director of Professional Center for Education and Research in Genetic and Laboratory Technologies, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

**Ereshchenko A.A.**, PhD (Medicine), Head of the Laboratory of Immunological Research Methods, Professional Center for Education and Research in Genetic and Laboratory Technologies; Associate Professor, Department of Fundamental and Clinical Biochemistry with Laboratory Diagnostics, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

**Yanchenko A.V.**, Researcher, Laboratory of Immunological Research Methods, Professional Center for Education and Research in Genetic and Laboratory Technologies, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

## УРОВЕНЬ SCF ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ РАЗНОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ И ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ МЕЛЬДОНИЯ

**Альпидовская О.В.**

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», г. Чебоксары, Чувашская Республика, Россия

**Резюме.** Регенераторные механизмы в печени при повреждении сопряжены с активацией цитокинов. SCF представляет собой важную систему передачи сигналов, помимо регулирования пролиферации гемопоэтических стволовых клеток, SCF участвует в восстановлении печени и регенерации после его повреждения. В связи с этим цель исследования – изучение уровня SCF в плазме крови и печени при физической нагрузке разной интенсивности и после приеме мельдония. Опыты проводились на самцах крыс. Опыты проводились в два этапа. На первом этапе крысам давали нагрузку разной интенсивности: 1-я группа крыс выполняла легкую физическую нагрузку, 2-я группа – средней тяжести, 3-я группа выполняла тяжелую физическую нагрузку. Всего выполнено 10 сеансов водной нагрузки. Интактными животными были самцы крыс половозрелого возраста, которым не проводили физическую нагрузку, количество животных соответствовало числу опытных. Концентрацию SCF (rat stem cell factor / mast cell growth factor) в плазме крови выявляли с помощью иммуоферментного анализа, уровень SCF в печени изучали методом иммуоферментного анализа. В исследовании выявлено, что в интактной группе уровень SCF выше в ткани печени, чем в плазме крови. В 1-й группе животных отмечалось увеличение SCF в 1,5 раза в крови и снижение в печени по сравнению с интактной группой ( $p < 0,05$ ). Во 2-й группе показатель SCF в печени увеличился, а в крови произошло его снижение в 1,1 раза в сравнении с 1-й группой, но показатель оставался выше, чем у интактных животных в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ). В 3-й группе отмечалось снижение SCF как в крови, так и в печени в сравнении с интактными животными ( $p < 0,05$ ). После использования мельдония при физической нагрузке легкой и умеренной степени отмечено увеличение SCF в печени в 1,1 раза, при тяжелой – в 1,4 раза в сравнении с опытными животными, не получавшими мельдоний. Таким образом, прием мельдония во время физической нагрузки различной интенсивности привел к значимому повышению концентрации SCF в ткани печени.

*Ключевые слова:* крысы, физическая нагрузка, печень, кровь, фактор стволовых клеток, мельдоний

---

### Адрес для переписки:

Альпидовская Ольга Васильевна  
ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет  
имени И.Н. Ульянова»  
428015, Россия, Чувашская Республика, г. Чебоксары,  
Московский пр., 15.  
Тел.: 8 (927) 858-05-18.  
E-mail: olavorobeva@mail.ru

### Address for correspondence:

Olga V. Alpidovskaya  
I. Ulyanov Chuvash State University  
15 Moskovsky Ave  
Cheboksary, Chuvash Republic  
428015 Russian Federation  
Phone: +7 (927) 858-05-18.  
E-mail: olavorobeva@mail.ru

---

### Образец цитирования:

О.В. Альпидовская «Уровень SCF при физической нагрузке разной интенсивности и после введения мельдония» // Медицинская иммунология, 2026. Т. 28, № 1. С. 163-168. doi: 10.15789/1563-0625-SCF-3119

© Альпидовская О.В., 2026

Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### For citation:

O.V. Alpidovskaya "Stem cell factor levels during physical activities of varying intensities and upon meldonium treatment", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2026, Vol. 28, no. 1, pp. 163-168. doi: 10.15789/1563-0625-SCF-3119

© Alpidovskaya O.V., 2026

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

DOI: 10.15789/1563-0625-SCF-3119

# STEM CELL FACTOR LEVELS DURING PHYSICAL ACTIVITIES OF VARYING INTENSITIES AND UPON MELDONIUM TREATMENT

Alpidovskaya O.V.

I. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Chuvash Republic, Russian Federation

**Abstract.** The mechanisms of liver regeneration after damage are associated with activation of cytokines. SCF is an important signaling factor since, along with hematopoiesis regulation, it is involved in liver restoration and regeneration after damage. In this respect, the aim of our study was to evaluate SCF levels in blood plasma and liver during physical activity of varying intensity and after Meldonium administration. Material and methods: The experiments were conducted with male rats. The study was performed in two stages. Initially, the rats were subject to exertion of varying intensity: the 1<sup>st</sup> group of rats performed light physical activity, the 2<sup>nd</sup> group underwent moderate exercises, the 3<sup>rd</sup> group performed heavy physical activity. A total of 10 sessions of swimming loading were performed. The Intact, sexually mature male rats did not undergo physical activity. The number of these animals corresponded to the number of experimental group. The rat SCF concentration (rat stem cell factor / mast cell growth factor) in blood plasma and the levels of SCF in the liver tissue were determined by means of enzyme immunoassay. The study has shown that SCF level in the intact group was higher in liver tissue than in blood plasma. In the 1<sup>st</sup> group of animals, an increase in SCF by 1.5 times in the blood and a decrease in the liver were noted, as compared to the intact group ( $p < 0.05$ ). In the 2<sup>nd</sup> group, SCF contents in the liver was increased, along with a decrease in blood plasma by 1.1 times when compared to the 1<sup>st</sup> group. However, this parameter remained higher than in intact animals by 1.4 times ( $p < 0.05$ ). In the 3<sup>rd</sup> group, a decrease in SCF was noted both in blood plasma, and in liver samples as compared to intact animals ( $p < 0.05$ ). After administration of meldonium during mild and moderate physical exertion, an increase in SCF in the liver by 1.1 times was noted. During severe physical exertion it was 1.4 times higher when compared to experimental animals that did not receive meldonium. Hence, usage of meldonium during physical exercise of varying intensity led to a significant increase in the liver SCF concentration.

*Keywords:* rats, exercise, liver, blood, stem cell factor, meldonium

## Введение

Существуют убедительные доказательства, что регулярная физическая активность улучшает как общее состояние организма, так и является средством профилактики ряда заболеваний [1, 2, 3, 4, 5]. Вместе с тем физическая активность может провоцировать внезапную смерть вследствие чрезмерной нагрузки во время тренировки или соревнования [3, 4, 6].

Печень является уникальным органом, отвечающим за адаптивные процессы. Регенераторные механизмы в ней при ее повреждении сопряжены с активацией цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа, IL-1 и IL-6, фактор роста гепатоцитов (HGF), трансформирующий рост фактор-бета (TGF-бета), макрофагальный воспалительный протеин-2 (MIP-2), фактор стволовых клеток (SCF) [6, 7]. SCF является трансмембранным белком, который ферментативно отщепляется от поверхности клетки во время повреждения или воспаления, участвует в регуляции

пролиферации гемопоэтических стволовых клеток. SCF играет важную роль в восстановлении и регенерации печени после его повреждения [8, 9]. Микроокружение поврежденной печени (ростовые факторы/цитокины и внеклеточный матрикс) создают условия для хоминга стволовых клеток в печень и преодоления барьера при их дифференцировке. Помимо гепатоцитов синтезом SCF в печени являются эндотелиоциты и макрофаги [8, 9]. Печень в норме содержит значительное количество как мембрансвязанного, так и растворимого SCF. В связи с этим **цель исследования** — изучение уровня SCF в плазме крови и печени при физической нагрузке разной интенсивности и после приема мeldonия.

## Материалы и методы

Опыты проводились на самцах крыс, весом 240 г, эксперимент осуществлялся в два этапа. На первом этапе крысам давали нагрузку разной

интенсивности. 1-я группа крыс выполняла легкую физическую нагрузку, для чего их помещали в ванну с температурой воды 29-32 °С, животные плавали 15 минут. Крысы 2-й группы проводили в ванне 30 минут (нагрузка средней тяжести). Крысы 3-й группы (тяжелая физическая нагрузка) плавали в ванной до тех пор, пока они не начинали терять силы и тонуть. Обычно это наступало через 55-59 минут после нахождения животных в воде. После извлечения из ванны животные этой группы, в отличие от животных первых двух групп, были вялыми, некоторое время лежали, не принимали пищу. Животными всех групп было выполнено 10 сеансов водной нагрузки, после чего их выводили из эксперимента сразу после последнего сеанса (8 животных на серию) с применением золотилового наркоза из расчета 5 мг на 100 г в соответствии с Международными правилами проведения работ с экспериментальными животными. Интактными животными были самцы крыс половозрелого возраста, которым не проводили физическую нагрузку, количество животных соответствовало числу опытных.

Эксперименты основывали на принципах гуманности, изложенных в Директиве Совета Европейского Союза (86/609/ЕЭС), а также в ГОСТ Р 53434-2009 от 1 марта 2010 г. «Принципы надлежащей лабораторной практики» (идентичен GLP OECD). Проведение эксперимента одобрено этическим комитетом Марийского государственного университета (протокол № 1 от 28.04.2023).

Концентрацию SCF (Rat Stem cell factor/mast cell growth factor (SCF/MGF) ELISA KIT (CUSABIO BIOTECH CO., LTD, China) в плазме крови выявляли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) прибором Lazurite Automated Elisa System (Dynex Technologies Inc., США). Оценка уровня SCF в печени проводилась методом иммуноферментного анализа. После извлечения печень промывалась и помещалась в фосфатно-солевой буфер (PBS) с pH 7,6 (ООО «Эко-Сервис», Россия) из расчета 1 мл раствора на 1 мг органа. Все процедуры проводили на льду для предотвращения протеолиза. Ткань дезагрегировали с использованием автоматизированной системы для дезагрегации тканей BD Medimachine (Becton Dickinson, США). Суспензию пропускали через фильтр falcon, BD Bioscience (США), размером пор 50 мкм, затем центрифугировали 30 минут при 4 °С и 15 000 оборотах в минуту, собирали супернатант и разводили в 2 раза PBS. Полученный супернатант распределяли по 200 мкл в микроцентрифужные пробирки типа «Эппендорф», замораживали и хранили до использования при -80 °С.

### Этическая экспертиза

Эксперименты основывали на принципах гуманности, изложенных в Директиве Совета Европейского Союза (86/609/ЕЭС), а также в ГОСТ Р 53434-2009 от 1 марта 2010 г. «Принципы надлежащей лабораторной практики» (идентичен GLP OECD). Проведение эксперимента одобрено этическим комитетом Марийского государственного университета (протокол № 1 от 28.04.2023).

Статистическая обработка проводилась с помощью программы SigmaScan Pro5 (США) и микроскопа Carl Zeiss Axio Scope A1 (Германия), 400. Статистический анализ проведен в программе Statistica 10. Для анализа различий между выборками использовали t-критерий Стьюдента.

## Результаты и обсуждение

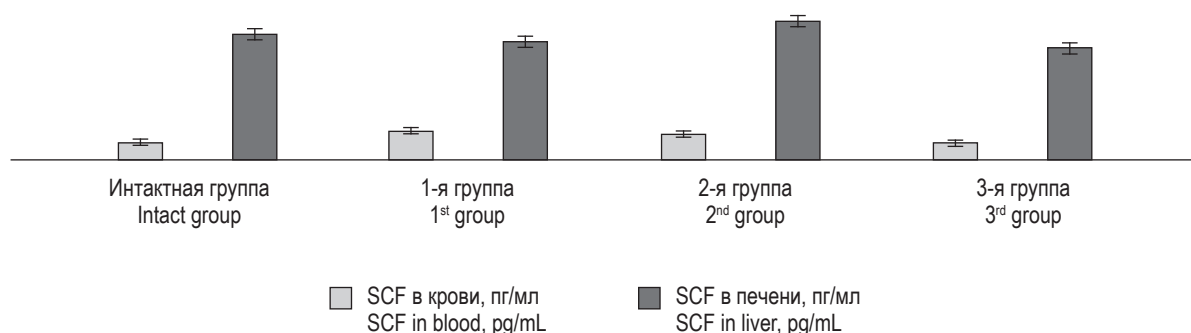
### Показатели концентрации SCF в крови и печени у животных после физической нагрузки разной интенсивности

Оценивая уровень SCF у интактных животных, выявлено, что его концентрация в печени выше в 6,3 раза, чем в крови (рис. 1). В 1-й группе животных (легкая физическая нагрузка) отмечено увеличение показателя SCF в 1,5 раза в крови и снижение в печени по сравнению с интактной группой ( $p < 0,05$ ) (рис. 1). Во 2-й группе (средняя физическая нагрузка) показатель SCF в печени увеличился, а в крови произошло его снижение в 1,1 раза в сравнении с 1-й группой, но показатель оставался выше, чем у интактных животных в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ). В 3-й группе (тяжелая физическая нагрузка) привело к снижению цифр SCF как в крови, так и в печени в сравнении с интактными животными ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

### Показатели концентрации SCF в крови и печени опытных животных с введением мелдония

Сравнивая показатели SCF в крови у опытных животных, которые во время физической нагрузки разной интенсивности принимали мелдоний, выявлены изменения по сравнению с животными, не получавшими препарат (рис. 2).

После использовании мелдония при физической нагрузке легкой и умеренной степени отмечено увеличение SCF в печени в 1,1 раза, при тяжелой – в 1,4 раза, при сравнении с опытными животными, не получавшими мелдоний (рис. 2). Результаты исследования указывают на благоприятное воздействие препарата на уровень SCF. В ранее полученных данных было показано увеличение пролиферации гепатоцитов при физической нагрузке средней и тяжелой физической нагрузке после приема мелдония, что

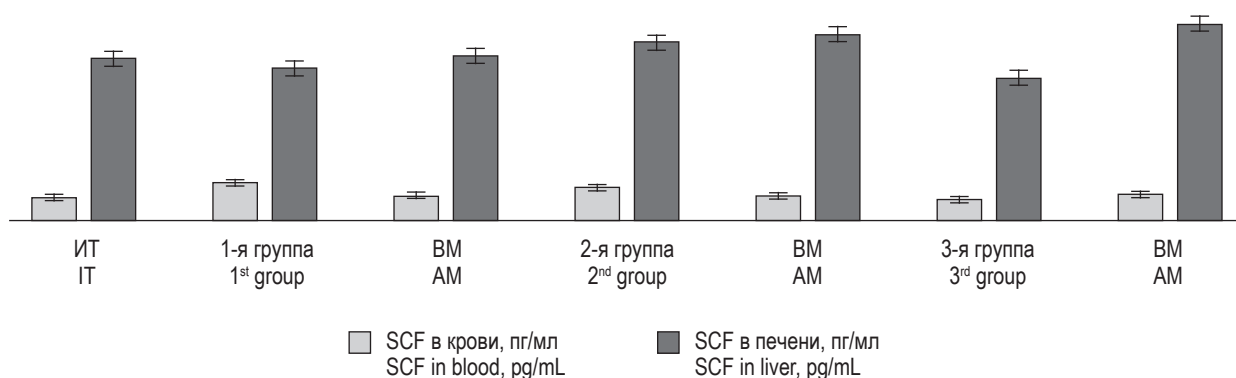


**Рисунок 1. Уровень SCF в крови и печени (пг/мл) у интактных, в 1-й, 2-й и 3-й группах**

Примечание. Статистически значимые различия ( $p < 0,05$ )

Figure 1. SCF level in blood and liver (pg/mL) in intact, 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup>, and 3<sup>rd</sup> groups

Note. Statistically significant differences ( $p < 0.05$ ).



**Рисунок 2. Уровень SCF в крови и в печени (пг/мл) у опытных животных без и с введением мельдония**

Примечание. Статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ). ИТ – интактные животные; ВМ – введение мельдония.

Figure 2. SCF level in blood and liver (pg/mL) in experimental animals with and without meldonium administration

Note. Statistically significant differences ( $p < 0.05$ ). IT, intact animals; MA, meldonium administration.

сопровождалось значительным повышением показателей клеточной пролиферации гепатоцитов с ростом количества двуядерных гепатоцитов [9].

Мельдоний является препаратом с многофакторным действием, снижает уровень провоспалительных цитокинов, интенсивность перекисного окисления липидов, уменьшает последствия окислительного стресса, цитопротекторное действие направлено на увеличение метаболизма и уменьшение свободных радикалов, блокируя окисление жирных кислот, увеличивает энергетический потенциал клетки на фоне высокой терапевтической безопасности.

По литературным данным известно, что при отравлении ацетаминофеном у мышей SCF снижался в поврежденной печени. После введения ацетаминофена уровни SCF резко уменьшались,

что коррелирует с повреждением печени. В условиях регенерации печени уровни SCF коррелировали с регенерацией печени. Когда мышам вводили экзогенный SCF, летальность была значительно снижена по сравнению с животными, получавшими ацетаминофен, а повреждение ткани печени было ослаблено. Эти данные показывают, что SCF действует как важный фактор, защищающий печень от острого повреждения [10].

По данным З.А. Шафигуллиной и соавт. [7], стимуляция функциональной активности макрофагов аминоксидом (АФГ) приводила к наиболее быстрой нормализации концентрации SCF в крови, чем у животных без введения препарата. Применение АФГ на фоне интоксикации  $CCl_4$  способствовало увеличению локального уровня SCF.

## Заключение

В представленном исследовании выявлено, что в интактной группе уровень SCF выше в ткани печени, чем в плазме крови. Полученные данные схожи с результатами исследователей, изучающих влияние АФГ после интоксикации СС<sub>14</sub> [7]. Прием мельдония во время физической

нагрузки различной интенсивности привел к выбросу SCF в кровяное русло и к значимому повышению концентрации SCF в ткани печени, что может служить одним из стимулов для привлечения стволовых клеток к регенерирующему органу. Ведение мельдония при физических нагрузках способствует нормализации системного уровня SCF и повышению его локальной концентрации.

## Список литературы / References

1. Альпидовская О.В. Уровень цитокинов IL-6, IL-10, IL-18, TNFα в условиях табачной интоксикации и после введения аминофталгидразида // Медицинская иммунология, 2024. Т. 26, № 3. С. 613-616. [Alpidovskaya O.V. Plasma levels of IL-6, IL-10, IL-18, TNFα under the conditions of tobacco intoxication and after treatment with aminophthalhydrazide. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2024, Vol. 26, no. 3, pp. 613-616. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-PLO-2907.
2. Лызинов А.Н., Скуратов А.Г., Воропаев Е.В., Призенцов А.А. Роль стволовых клеток в регенерации печени и перспективы их использования в лечении печеночной недостаточности (обзор литературы) // Проблемы здоровья и экологии, 2012. № 2. С. 7-13. [Lyzykov A.N., Skuratov A.G., Voropayev E.V., Prizentsov A.A. The role of stem cells in liver regeneration and prospects of their use in the treatment of liver impairment (literature review). *Problemy zdorovya i ekologii = Health and Ecology Issues*, 2012, no. 2, pp. 7-13. (In Russ.)]
3. Малышев И.И., Альпидовская О.В., Романова Л.П. Морфологические изменения нейроцитов у крыс при физической нагрузке различной интенсивности // Медицинский вестник Северного Кавказа, 2024. Т. 19, № 1. С. 49-52. [Malyshev I.I., Alpidovskaya O.V., Romanova L.P. Morphological changes of neurocytes in rats during physical exertion of the different intensity. *Meditinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical News of North Caucasus*, 2024, Vol. 19, no. 1, pp. 49-52. (In Russ.)]
4. Малышев И.И., Альпидовская О.В., Романова Л.П. Влияние физической нагрузки различной степени интенсивности на гипертрофию кардиомиоцитов и на полиплоидию миокарда крыс // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины, 2024. Т. 39, № 1. С. 178-183. [Malyshev I.I., Alpidovskaya O.V., Romanova L.P. The effect of physical activity of varying intensity on cardiomyocyte hypertrophy and myocardial polyploidy in rats. *Sibirskiy zhurnal klinicheskoy i eksperimentalnoy meditsiny = Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2024, Vol. 39, no. 1, pp. 178-183. (In Russ.)]
5. Фроленков В.Н. Физическая активность – важнейшая составляющая здоровья человека // Наука-2020, 2022. № 5. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/fizicheskaya-aktivnost-vazhneyshaya-sostavlyayuschaya-zdorovya-cheloveka> (дата обращения: 20.08.2025). [Frolenkov V.N. Physical activity is the most important component of human health. *Nauka-2020 = Science-2020*, 2022, no. 5. [Electronic resource]. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/fizicheskaya-aktivnost-vazhneyshaya-sostavlyayuschaya-zdorovya-cheloveka> (date of access: August 20, 2025). (In Russ.)]
6. Шарыкин А.С., Бадтиева В.А. Внезапная смерть в спорте: современные представления // Кардиология, 2024. Т. 64, № 1. С. 80-87. [Sharykin A.S., Badtieva V.A. Sudden Death In Sports: Modern Concepts. *Kardiologiya = Kardiologiya*, 2024, Vol. 64, no. 1, pp. 80-87. (In Russ.)]
7. Шафигуллина З.А., Данилова И.Г., Гетте И.Ф., Сенцов В.Г., Абидов М.Т. Иммуномодулирующее влияние аминофталгидразида на клетки печени при диффузном токсическом повреждении // Токсикологический вестник, 2019. № 5. С. 39-44. [Shafigullina Z.A., Danilova I.G., Gette I.F., Sencov V.G., Abidov M.T. Immunomodulating effect of aminophthalhydrazide on liver cells with diffuse toxic damage. *Toksikologicheskiy vestnik = Toxicological Review*, 2019, no. 5, pp. 39-44. (In Russ.)]

8. Galun E., Axelrod J.H. The role of cytokines in liver failure and regeneration, potential new molecular therapies. *Biochim. Biophys. Acta*, 2002, Vol. 1592, no. 3, pp. 345-358.

9. Simpson K., Hogaboam C.M., Kunkel S.L., Harrison D.J., Bone-Larson C., Lukacs N.W. Stem cell factor attenuates liver damage in a murine model of acetaminophen-induced hepatic injury. *Lab. Invest.*, 2003, Vol. 83, no. 2, pp. 199-206.

---

**Автор:**

*Альпидовская О.В.* — к.м.н., доцент, доцент кафедры общей и клинической морфологии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», г. Чебоксары, Чувашская Республика, Россия

**Author:**

*Alpidovskaya O.V.*, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of General and Clinical Morphology and Forensic Medicine, I. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Chuvash Republic, Russian Federation

Поступила 29.09.2024

Отправлена на доработку 30.09.2024

Принята к печати 09.07.2025

Received 29.09.2024

Revision received 30.09.2024

Accepted 09.07.2025

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ГРИБКОВОЙ КОЛОНИЗАЦИИ КОЖИ У ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ И ЗДОРОВЫХ ИНДИВИДОВ

Носырева К.К.<sup>1,2</sup>, Елисютина О.Г.<sup>1,3</sup>, Шуть Д.П.<sup>2</sup>, Смольников Е.В.<sup>1,3</sup>, Феденко Е.С.<sup>1</sup>, Болдырева М.Н.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

<sup>2</sup> ООО «ДНК-Технология ТС», Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

**Резюме.** Атопический дерматит представляет собой хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание кожи. При атопическом дерматите отмечается иммунная дисрегуляция, которая приводит к развитию воспаления в ответ на воздействие аллергенов, проникающих через нарушенный эпидермальный барьер. Дефекты кожного барьера и воспалительные процессы в коже приводят к повышенной колонизации условно-патогенными микроорганизмами. Дисбиоз грибковой микробиоты (*Malassezia* spp. и др.) рассматривается как один из факторов патогенеза атопического дерматита. Однако влияние грибковой микрофлоры на атопический дерматит часто остается менее изученным по сравнению с ролью бактериальных микроорганизмов. Целью работы было провести сравнительный анализ распространенности грибов у пациентов с атопическим дерматитом и группы сравнения с использованием метода полимеразной цепной реакции в реальном времени. В исследовании приняли участие 151 человек. Группа пациентов с атопическим дерматитом включала участки различной локализации и для более точного сравнения была сформирована контрольная группа с учетом как сухих участков кожи, так и участков с повышенной сальностью. У всех пациентов подтвержден диагноз «атопический дерматит» согласно клиническим рекомендациям, а тяжесть заболевания оценивалась по индексу SCORAD. Образцы эпителиальных соскобов собирались в зависимости от локализации поражений. Полученные образцы кожи исследовали с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени. Было установлено, что у пациентов с атопическим дерматитом уровень грибковой колонизации значительно выше, чем в группе сравнения. В частности, у пациентов с атопическим дерматитом мы чаще выявляли различные виды дрожжевых грибов, такие как *Candida*, *Malassezia* и *Saccharomyces cerevisiae*, а также не дерматофитные плесени, такие как *Aspergillus* spp./*Penicillium* spp.

### Адрес для переписки:

Носырева Ксения Константиновна  
ФГБУ «Государственный научный центр  
«Институт иммунологии»» Федерального медико-  
биологического агентства  
115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 24.  
Тел.: 8 (917) 593-66-65.  
E-mail: kseniya\_vedrinskaya@mail.ru

### Address for correspondence:

Kseniia K. Nosyreva  
National Research Center "Institute of Immunology",  
Federal Medical-Biological Agency  
24 Kashirskoye Highway  
Moscow  
115522 Russian Federation  
Phone: +7 (917) 593-66-65.  
E-mail: kseniya\_vedrinskaya@mail.ru

### Образец цитирования:

К.К. Носырева, О.Г. Елисютина, Д.П. Шуть, Е.В. Смольников, Е.С. Феденко, М.Н. Болдырева «Сравнительный анализ грибковой колонизации кожи у пациентов с атопическим дерматитом и здоровых индивидов» // Медицинская иммунология, 2026. Т. 28, № 1. С. 169-178. doi: 10.15789/1563-0625-CAO-3268

© Носырева К.К. и соавт., 2026

Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### For citation:

K.K. Nosyreva, O.G. Elisyutina, D.P. Shut, E.V. Smolnikov, E.S. Fedenko, M.N. Boldyreva "Comparative analysis of skin fungal colonization in patients with atopic dermatitis and healthy individuals", *Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya*, 2026, Vol. 28, no. 1, pp. 169-178.  
doi: 10.15789/1563-0625-CAO-3268

© Nosyreva K.K. et al., 2026

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

DOI: 10.15789/1563-0625-CAO-3268

Кроме того, мы обнаружили, что распределение видов *Candida* и *Malassezia restricta* изменяется в зависимости от степени тяжести атопического дерматита. В патогенезе атопического дерматита важную роль играет изменение грибкового состава кожи, которое может активировать иммунную систему и усиливать воспалительные процессы. Хотя грибы не являются непосредственной причиной атопического дерматита, дисбаланс их популяции вероятно способствует обострению заболевания и его прогрессированию. Для более полного понимания влияния грибов на развитие атопического дерматита необходимы дополнительные исследования, направленные на изучение иммунного ответа на грибы и механизмов аллергии, связанных с их изменениями. Эти данные могут помочь в разработке новых методов терапии и профилактики заболевания.

*Ключевые слова: атопический дерматит, грибковые инфекции, ПЦР в реальном времени, молекулярная диагностика, дрожжевые грибы, плесневые грибы*

## COMPARATIVE ANALYSIS OF SKIN FUNGAL COLONIZATION IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS AND HEALTHY INDIVIDUALS

Nosyreva K.K.<sup>a, b</sup>, Elisyutina O.G.<sup>a, c</sup>, Shut D.P.<sup>b</sup>, Smolnikov E.V.<sup>a, c</sup>, Fedenko E.S.<sup>a</sup>, Boldyreva M.N.<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> National Research Center "Institute of Immunology", Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russian Federation

<sup>b</sup> DNA-Technology TS LLC, Moscow, Russian Federation

<sup>c</sup> Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** Atopic dermatitis is a chronic, relapsing inflammatory skin disease. Immune dysregulation occurs, leading to inflammation in response to allergens that penetrate through a compromised epidermal barrier. Defects in the skin barrier and inflammatory processes in the skin result in increased colonization by conditionally pathogenic microorganisms. Fungal microbiota dysbiosis (*Malassezia* spp. and others) is considered one of the factors involved in the pathogenesis of atopic dermatitis. However, the influence of fungal microflora on atopic dermatitis remains less studied compared to the role of bacterial microorganisms. The aim of this study was to conduct a comparative analysis of the prevalence of fungi in patients with atopic dermatitis and a control group using real-time polymerase chain reaction. The study included 151 participants. The group of patients with atopic dermatitis included lesions from different locations, and for more accurate comparison. The control group was formed considering both dry skin areas and areas with increased sebum production. All patients had their diagnosis of atopic dermatitis confirmed according to clinical guidelines. Disease severity was assessed using the SCORAD index. Epithelial scrapings were collected depending on lesion location. The obtained skin samples were analyzed using real-time PCR. It was found that patients with atopic dermatitis exhibited significantly higher levels of fungal colonization compared to the control group. Specifically, patients with atopic dermatitis more frequently harbored various yeast species such as *Candida*, *Malassezia*, and *Saccharomyces cerevisiae*, as well as non-dermatophyte molds like *Aspergillus* spp./*Penicillium* spp. Additionally, we observed that the distribution of *Candida* and *Malassezia restricta* species varies depending on the severity of atopic dermatitis. Changes in the fungal composition of the skin play an important role in the pathogenesis of atopic dermatitis, potentially activating the immune system and exacerbating inflammatory processes. Although fungi are not direct causative agents of atopic dermatitis, an imbalance in their populations likely contributes to disease exacerbation and progression. Further research is needed to better understand how fungi influence atopic dermatitis development particularly studies focusing on immune responses to fungi and allergy mechanisms related to their alterations. Such data could aid in developing new therapeutic and preventive strategies for this condition.

*Keywords: atopic dermatitis, fungal infections, real-time PCR, molecular diagnostics, yeast, mold*

## Введение

Атопический дерматит (АтД) — это хроническое многофакторное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся интенсивным зудом, сухостью кожи, рецидивирующим течением и склонностью к вторичным инфекциям. Основными аспектами патогенеза АтД являются генетическая предрасположенность, иммунная дисрегуляция с преобладанием Т2-иммунного ответа, нарушение барьерной функции кожи, гиперчувствительность к пищевым и респираторным аллергенам, к бактериальным и грибковым антигенам, а также неспецифическим триггерам. Таким образом, АтД представляет собой заболевание с комплексной многофакторной патогенетической основой, обусловленной взаимодействием как не иммунных (неспецифических), так и иммунных (специфических) факторов [6, 14].

Распространенными факторами риска развития АтД являются мутации в генах, кодирующих структурные белки (филаггрин, инволюкрин, лорикрин), эпидермальные протеазы и ингибиторы протеаз [6]. Нарушение барьерной функции кожи включает в себя процессы гидратации, репарации и неспецифической воспалительной активности, что приводит к повышенной восприимчивости кожи к бактериальной колонизации и грибковым инфекциям. Температура и трансэпидермальная потеря воды являются объективно измеряемыми параметрами, отражающими функциональное состояние кожного барьера, которые могут способствовать более точной оценке степени тяжести заболевания [14]. Нарушения кожного барьера, вызванные мутациями в белках, ответственных за поддержание барьерной функции, а также экзогенные факторы (например, климат, раздражение, вторичная инфекция, механическая травма), способствуют развитию заболевания или приводят к его обострению.

В различных научных источниках указывается, что состав и разнообразие микроорганизмов на коже отличаются у людей с АтД и у здоровых индивидов. У пациентов с АтД вследствие нарушенной барьерной функции кожи отмечается повышенная восприимчивость к проникновению патогенов [14]. Сокращение разнообразия микробиоты кожи коррелирует с тяжестью заболевания и повышенной колонизацией ее патогенными бактериями и грибами [13]. У людей с АтД отмечается уменьшение количества комменсалов, таких как *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Cutibacterium*, при этом наблюдается увеличение количества бактерий рода *Staphylococcus* [13]. Существует сравнительно небольшое количество работ, посвященных грибковым осложнениям заболевания, что, возможно, обусловлено меньшим уровнем интереса и ограниченными мето-

дологическими возможностями. Хотя на сегодняшний день не было проведено достаточного количества исследований на эту тему, многие предположения подчеркивают возможный вклад грибковой микробиоты в патогенез заболевания. Так, пациенты с АтД, которые плохо поддавались традиционному лечению, демонстрировали улучшение состояния кожи при применении противогрибковых препаратов [3].

В данном исследовании проведен сравнительный анализ состава микробиоты пораженной кожи у пациентов с АтД со здоровыми индивидами. Учитывая, что культуральный метод зачастую неточно отражает состав грибковой микрофлоры из-за своих ограничений, мы применили метод, основанный на полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ), как более универсальный [8].

## Материалы и методы

Все участники исследования с АтД были пациентами ФГБУ «ГНЦ Института иммунологии» ФМБА России. Исследование одобрено локальным комитетом по этике ФГБУ «ГНЦ Института иммунологии» ФМБА России, протокол № 7 от 07.08.2024. Все субъекты участвовали в исследовании добровольно и дали письменное информированное согласие. В исследовании было включено 151 участник в возрасте от 18 до 75 лет: 65 (43,0%) пациентов с АтД разной степени тяжести и 86 (56,9%) здоровых индивидов группы сравнения. У здоровых индивидов критериями исключения было наличие АтД. Также мы учли, что грибковый состав кожи может варьироваться в зависимости от локализации взятия биоматериала. Поскольку выборка локализаций для группы пациентов с АтД была достаточно гетерогенной и включала такие участки, как: плечи, кисти, голени, спина, грудь, лицо и волосистая часть головы, пах, то группа участников исследования из группы сравнения была сформирована с учетом как «сухих участков кожи» ( $n = 43$ ), так и участков с повышенной сальностью ( $n = 43$ ) для обеспечения более корректного сопоставления результатов в общей выборке. У всех пациентов было подтверждено наличие АтД в соответствии с критериями национальных клинических рекомендаций [1], различной тяжести заболевания, Тяжесть заболевания оценивалась с использованием индекса оценки тяжести атопического дерматита (SCORAD) [12]. Образцы эпителиальных соскобов кожи у всех пациентов группы с АтД были собраны в зависимости от локализации очагов поражения кожи. Критерии исключения: использование местных противовоспалительных лекарственных средств и эмолентов за день до взятия биоматериала, местных антимикробных

средств – в течение 7 дней до взятия биоматериала, системных антимикробных препаратов – в течение 1 месяца до взятия биоматериала.

#### ПЦР-РВ

Материал для исследования (соскобы) собирали с помощью одноразовых скальпелей Certus № 10 (Китай) в чистую микроцентрифужную пробирку. Подготовка проб проводилась в соответствии с инструкцией производителя «ПРОБАНК» (ООО «ДНК-Технология», Россия). Исследование микробиоты осуществлялось методом полимеразной цепной реакции с использованием наборов реагентов «МикозоСкрин» (ООО «ДНК-Технология», Россия), а также дополнительно подобранных олигонуклеотидных праймеров и флуоресцентно меченных TaqMan зондов для выявления грибов. Всего было проанализировано наличие или отсутствие ДНК 21-й мишени, а именно: *pan-Dermatophytes* (мишень на клинически значимые дерматофиты), *Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Candida* spp., *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida dubliniensis*, *Candidozyma auris* (*Candida auris*), *Nakaseomyces glabratus* (*C. glabrata*), *Meyerozyma guilliermondii* (*C. guilliermondii*), *Clavispora lusitaniae* (*C. lusitaniae*), *Pichia kudriavzevii* (*C. kruzei*), *Debaryomyces hansenii* (*C. famata*), *Kluyveromyces marxianus* (*C. kefir*), *Saccharomyces cerevisiae*, *Malassezia* spp., *Malassezia restricta*, *Malassezia furfur*, *Malassezia globosa*, *Malassezia sympodialis*, *Aspergillus* spp./*Penicillium* spp.

Процесс амплификации проводился на приборах «ДТпрайм 5М1» (НПО ДНК-Технология, Россия) с использованием соответствующего программного обеспечения данного производителя.

#### Статистические методы исследования

Статистический анализ данных был выполнен с использованием программного обеспечения StatPlus (AnalystSoft Inc., США). Различия между рандомизированными группами оценивались с помощью методов описательной статистики (например, для возраста, и индекса SCORAD) Для оценки достоверности различий между частотными показателями применялся двусторонний тест Фишера, в то время как для анализа количественных данных использовался U-тест Манна–Уитни. Значение  $p$  менее 0,05 считалось статистически значимым.

## Результаты и обсуждение

Всего в исследовании приняло участие 65 человек с подтвержденным диагнозом АтД и 86 здоровых индивидов. Характеристики исследуемых групп были проанализированы с учетом степени тяжести заболевания и возраста (табл. 1).

В ходе нашего исследования было установлено, что грибы рода *Malassezia* встречаются в значительном количестве на коже индивидов в обеих группах. При этом статистически значимых различий в выявлении *Malassezia* spp. между группой с АтД и группой «здоровые» не было обнаружено ( $p > 0,05$ ). Наиболее характерными и количественно преобладающими видами, как у пациентов с АтД, так и у здоровых индивидов, оказались *M. restricta* и *M. globosa*. Также была определена статистически значимая разница по частоте обнаружения этих видов ( $p < 0,01$ ) между сравниваемыми группами. Вид *M. sympodialis* был равномерно представлен в двух группах ( $p > 0,05$ ), тогда как *M. furfur* был выявлен лишь в одном случае в группе с АтД (табл. 1).

Грибы рода *Malassezia* представляет собой липидозависимые дрожжи, которые, являются наиболее распространенными грибами на коже людей [4, 10]. В этом роде зарегистрировано 14 видов, из которых 9 способны колонизировать человеческую кожу [4]. В ряде исследований было продемонстрировано, что *Malassezia* играет важную роль в патогенезе АтД, поскольку у больных наблюдается более высокая гиперчувствительность к аллергенам *Malassezia* по сравнению со здоровыми людьми [10]. Также среди видов *Malassezia*, обитающих на коже человека, наблюдаются различия в Th2-зависимом иммунном ответе, который выявляется в кератиноцитах и дендритных клетках. Иммунный ответ варьируется в зависимости от вида *Malassezia* и демонстрирует повышенные уровни провоспалительных цитокинов, таких как IL-4, IL-13 и IL-17 [4]. Хотя известно, что сенсибилизация к *Malassezia* spp. может быть важным биомаркером некоторых фенотипов АтД у взрослых людей, влияние количества грибковых колонизаторов у пациентов с АтД остается до конца не установленным. Описан фенотип АтД, при котором кожные поражения преимущественно локализуются в области лица, шеи и волосистой части головы, который ассоциирован с гиперчувствительностью к грибам рода *Malassezia*, которые обитают на кожных покровах головы и шеи и способны усиливать воспалительный ответ у сенсибилизированных пациентов. У таких больных часто выявляются специфические IgE к *Malassezia*, и они хорошо отвечают на терапию антимикотическими средствами [4]. В исследовании Y. Choi и соавт. [5] было описано, что колонизация *Malassezia* spp. у пациентов с тяжелой формой АтД значительно ниже по сравнению с пациентами с легкой и средней формами заболевания. Однако в нашей работе подобные результаты не были зафиксированы. Мы обнаружили, что *Malassezia* spp. присутствует в равной степени как у пациентов с легкой и умеренной формами

ТАБЛИЦА 1. ВЫЯВЛЕНИЕ ГРИБОВ В ОБРАЗЦАХ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП

TABLE 1. DETECTION OF FUNGI IN SAMPLES OF DIFFERENT GROUPS

Характеристика Characteristic	Группа «здоровые» Group "healthy"	Группа с АтД Group with AD	
<b>Характеристика Characteristic</b>			
<b>Субъекты, N</b> Subjects, N	86 (100%)	65 (100%)	<b>p-value</b>
<b>Возраст, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)</b> Age, Me (Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub> )	29 (25-46)	26,5 (19-63)	
<b>Индекс SCORAD, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)</b> SCORAD index, Me (Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub> )	–	54,5 (54-95)	
<b>Общий IgE, МЕ/мл, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)</b> Total IgE, IU/mL, Me (Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub> )	–	479,5 (55-5681)	
<b>Микроорганизмы Microorganisms</b>			
<i>Pan-Dermatophytes</i>	–	–	–
<i>Trichophyton spp.</i>	–	–	–
<i>Microsporum spp.</i>	–	–	–
<i>Candida spp.</i>	9 (10,5%)	25 (38,5%)	< 0,01
<i>Candida albicans</i>	–	2 (3,1%)	–
<i>Candida tropicalis</i>	–	1 (1,5%)	–
<i>Candida parapsilosis</i>	4 (4,7%)	7 (10,8%)	> 0,05
<i>Candida dubliniensis</i>	–	–	–
<i>Candidozyma auris (Candida auris)</i>	–	–	–
<i>Nakaseomyces glabratus (C. glabrata)</i>	–	–	–
<i>Meyerozyma guilliermondii (C. guilliermondii)</i>	–	1 (1,5%)	–
<i>Clavispora lusitaniae (C. lusitaniae)</i>	–	1 (1,5%)	–
<i>Pichia kudriavzevii (C. kruzei)</i>	2 (2,3%)	–	–
<i>Debaryomyces hansenii (C. famata)</i>	5 (5,8%)	17 (26,2%)	< 0,01
<i>Kluyveromyces marxianus (C. kefir)</i>	–	1 (1,5%)	–
<i>Malassezia spp.</i>	78 (90,7%)	62 (95,4%)	> 0,05
<i>Malassezia restricta</i>	65 (75,6%)	59 (90,8%)	< 0,01
<i>Malassezia furfur</i>	–	1 (1,5%)	–
<i>Malassezia globosa</i>	46 (53,5%)	49 (75,4%)	< 0,01
<i>Malassezia sympodialis</i>	18 (20,9%)	15 (23,1%)	> 0,05
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	4 (4,7%)	10 (15,4%)	< 0,05
<i>Aspergillus spp./Penicillium spp.</i>	32 (37,2%)	44 (67,7%)	< 0,01

АтД, так и у пациентов с тяжелой формой. Кроме того, не было выявлено значительной разницы в распространенности *Malassezia spp.* между пациентами с АтД и группой сравнения. Однако вид *M. restricta*, действительно, встречался реже у пациентов с тяжелой формой АтД ( $p < 0,05$ ), чем у пациентов с легкой или умеренной формами (табл. 2). Для видов *M. sympodialis* и *M. globosa* статистически значимых различий не было обнаружено. Вид *M. furfur* был обнаружен только у пациента с тяжелой формой АтД.

Распространенность *Candida spp.* была достоверно выше у пациентов с АтД (38,5%) по сравнению со здоровыми индивидами (10,5%) при  $p < 0,01$  (табл. 1). Видовое разнообразие также было более выражено в группе с АтД. Наиболее часто обнаруживаемыми видами в группе с АтД были *D. hansenii (C. famata)* (26,2%), *C. parapsilosis* (10,8%), *C. albicans* (3,1%), *C. tropicalis* (1,5%), *M. guilliermondii (C. guilliermondii)* (1,5%) и *K. marxianus (C. kefir)* (1,5%) и *C. lusitaniae* (3%). В группе «здоровые» были зафиксированы виды

*D. hansenii* (*C. famata*) (5,8%), *C. parapsilosis* (4,7%), *P. kudriavzevii* (*C. kruzei*) (2,3%) (табл. 1). Достоверно значимая разница между группами была установлена только для вида *D. hansenii* ( $p < 0,01$ ) (табл. 1). В ряде образцов были выявлены несколько видов *Candida* как в группе здоровых индивидов, так и в группе пациентов с АтД. Также мы сравнили количество выявляемых видов *Candida* для разных форм АтД. Статистический анализ не выявил значительных различий в наличии одного или нескольких видов *Candida* в образцах кожи в зависимости от формы АтД.

Комменсальный дрожжевой гриб *Candida*, преимущественно колонизирует слизистые оболочки также может играть роль в патогенезе АтД, вызывая ухудшение течения заболевания [9]. Известно, что *Candida* чаще изолируется из желудочно-кишечного тракта пациентов с АтД по сравнению со здоровыми людьми, но информации о его колонизации на коже сравнительно мало [2, 9]. В одном из исследований было показано, что разнообразие видов *Candida* на коже пациентов с АтД выше, чем у здоровых участников. *Candida* как часть нормальной резидентной флоры не вызывает непосредственно прогрессирования АтД, тем не менее в отдельных исследованиях показано, что *Candida* может иметь определенную роль в обострениях АтД при формировании сенсибилизации к ее антигенам [9].

В некоторых исследованиях была сформулирована гипотеза о том, что *Candida* spp., являясь одним из наиболее распространенных условно-патогенных дрожжей нормальной микрофлоры кожи, может способствовать формированию воспалительной среды, что, в свою очередь, приводит к снижению синтеза липидов и, соответственно, уменьшению колонизации видов *Malassezia* spp. у пациентов с АтД. Такое явление характерно в большей степени для пациентов с тяжелыми формами АтД [9]. В нашем исследовании такого «эффекта» для *Malassezia* spp. не удалось обнаружить, но после проведения видовой дифференциации, мы обнаружили, что вид *M. restricta* встречался реже у пациентов с тяжелой формой АтД, чем у пациентов с легкой или умеренной формами (табл. 3). Для других видов *Malassezia* достоверных различий не было выявлено.

Дополнительно мы проанализировали группу пациентов с АтД в зависимости от тяжести заболевания. Достоверной разницы для *Candida* spp. и *Malassezia* spp. не обнаружили. Для тяжелой формы АтД вариативность обнаруженных видов *Candida* была выше, однако не статистически значимой. Для других исследуемых грибов, также не нашли достоверных различий, за исключением вида *M. restricta* (табл. 2).

Грибы дерматомицеты (дерматофиты) не были обнаружены ни в одной из анализируемых групп. Тем не менее указанные грибковые микроорганизмы нередко встречаются у пациентов с АтД, находящихся на системной терапии глюкокортикостероидами (СГКС), что обусловлено ослаблением клеточного иммунного ответа у данных больных [7]. Пациенты с АтД в нашем исследовании не были на СГКС, поэтому отсутствие патогенных грибов дерматофитов на коже с АтД объяснимо.

Вид *S. cerevisiae* в нашем исследовании чаще обнаруживался в группе пациентов с АтД (15,4%) по сравнению со здоровыми индивидами (4,7%), что являлось статистически значимым ( $p < 0,05$ ). Наибольший процент приходился на пациентов с тяжелой формой АтД, хотя это и не удалось подтвердить статистически. В исследовании, проведенном S. Hassan и соавт. [11], рассматривалось влияние термостабильного гликопротеина клеточной стенки *S. cerevisiae* (Gp200) на уровень антител у пациентов с АтД. Участники с различной степенью тяжести заболевания оценивались по наличию анти-gp200 IgE/IgG. Антитела IgE и IgG были обнаружены у 55% и 55% здоровых контрольных лиц, 67% и 89% лиц с atopической предрасположенностью, 63% и 100% пациентов с легкой формой АтД, а также 86% и 79% с тяжелой формой АтД соответственно. Кроме того, наблюдалось увеличение общего уровня сывороточного IgE против *S. cerevisiae* после проведения кожного prick-тестирования у пациентов с АтД: 94% пациентов с тяжелой формой АтД, 76% с умеренной формой АтД и 25% с легкой формой АтД продемонстрировали положительную реакцию на тест. Также у пациентов с АтД была отмечена перекрестная реактивность между IgE и IgG в присутствии других дрожжей, например таких как *C. albicans*. В настоящее время, нет прямых доказательств того, что *S. cerevisiae* может быть причиной обострений АтД, так как не всегда возможно оценить одновременное влияние других микроорганизмов наряду с *S. cerevisiae*, например *Malassezia* spp. или *Candida* spp. Необходимы дополнительные исследования для более точного определения причинно-следственной связи между *S. cerevisiae* и его ролью в патогенезе АтД.

Для родов *Aspergillus* spp./*Penicillium* spp. различия, также были обнаружены между группой пациентов с АтД (67,7%) и группой «здоровые» (37,2%) с доверительным интервалом 99,9% (табл. 1) Сенсибилизация к аллергену плесневых грибов может вызывать симптомы аллергического ринита, бронхиальной астмы, а также является триггерным фактором развития тяжелых обострений АтД и может быть ассоциирована с присоединением аутоиммунного компонента. В исследова-

ТАБЛИЦА 2. ВЫЯВЛЕНИЕ ГРИБОВ В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ АтД

TABLE 2. DETECTION OF FUNGI IN A GROUP OF PATIENTS WITH DIFFERENT FORMS OF AD

Характеристика Characteristic	Группа с АтД Group with AD		p-value
	Легкая или умеренная форма АтД Mild to moderate AD	Тяжелая форма АтД Severe AD	
<b>Характеристика Characteristic</b>			
Субъекты, N Subjects, N	33 (50,8%)	32 (49,2%)	
Возраст, Ме (Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub> ) Age, Me (Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub> )	26,5 (16,5-40,0)	28 (20,0-45,5)	
Индекс SCORAD, Ме (Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub> ) SCORAD index, Me (Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub> )	40,5 (38,0-45,8)	71,8 (54-85)	
Общий IgE, МЕ/мл, Ме (Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub> ) Total IgE, IU/mL, Me (Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub> )	221 (28,5-1219,5)	637,5 (279-4957)	
<b>Микроорганизмы Microorganisms</b>			
<i>Candida</i> spp.	12 (36,4%)	13 (40,6%)	> 0,05
<i>Candida albicans</i>	1 (3,0%)	1 (3,1%)	> 0,05
<i>Candida tropicalis</i>	1 (3,0%)	–	–
<i>Candida parapsilosis</i>	3 (9,1%)	4 (12,5%)	> 0,05
<i>Meyerozyma guilliermondii</i> ( <i>C. guilliermondii</i> )	–	1 (3,1%)	–
<i>Clavispora lusitaniae</i> ( <i>C. lusitaniae</i> )	–	1 (3,1%)	–
<i>Debaryomyces hansenii</i> ( <i>C. famata</i> )	8 (24,2%)	9 (28,1%)	> 0,05
<i>Kluyveromyces marxianus</i> ( <i>C. kefir</i> )	–	1 (3,1%)	–
<i>Malassezia</i> spp.	32 (96,7%)	30 (93,8%)	> 0,05
<i>Malassezia restricta</i>	32 (96,7%)	27 (84,4%)	< 0,05
<i>Malassezia furfur</i>	–	1 (3,1%)	–
<i>Malassezia globosa</i>	26 (78,8%)	23 (71,9%)	> 0,05
<i>Malassezia sympodialis</i>	6 (18,2%)	9 (28,1%)	> 0,05
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	3 (9,1%)	7 (21,9%)	> 0,05
<i>Aspergillus</i> spp./ <i>Penicillium</i> spp.	20 (60,6%)	24 (75%)	> 0,05

нии А. Park и соавт. [15], проведенном на мышинной модели АтД, была выдвинута гипотеза о том, что эпикутанное воздействие плесневых грибов может инициировать воспалительные процессы в коже, аналогичные тем, что наблюдаются при АтД. Авторы предположили, что это происходит через аллергическое воспаление, которое опосредуется лимфоидными клетками врожденного иммунитета (ILC2) и сопровождается иммунными реакциями, характерными для гуморального ответа. В настоящее время отсутствуют достоверные данные о молекулярных механизмах, лежащих в основе развития АтД у людей после воздействия не дерматофитной плесени [15].

В нашей работе мы показали, что для пациентов с АтД грибковая колонизация достоверно

выше, чем у здоровых индивидов. Также мы показали, что колонизационная активность *Candida* и *M. restricta* изменяется с развитием тяжести АтД. Наше исследование имеет ряд ограничений: не было проведено прямого сравнения уровня специфических IgE к *Malassezia* spp., *Candida*, *Aspergillus* или другим микроскопическим грибам, с их распространенностью на коже человека, что ограничивает возможность определять наличие взаимосвязи АтД с тем или иным грибом. Одним из преимуществ нашего исследования является применение метода ПЦР-РВ для оценки колонизации кожи грибами на гетерогенных группах выборок. Ввиду ряда сложностей при использовании метода культивирования, мы считаем, что ПЦР-РВ в большей степени может отражать ре-

альную картину. Например, *Malassezia* spp. сложно культивировать, и даже в случае роста некоторые виды растут значительно медленнее других, а влияние других дрожжевых грибов может привести к искажению результатов.

## Заключение

АтД является сложным мультифакторным заболеванием, связанным с дисфункциональными иммунными реакциями и дефектами кожного барьера, которые способствуют проникновению

микроорганизмов и, формированию порочного круга воспаления. Мы считаем, что изменения в грибковом составе кожи пациентов могут приводить к активации иммунной системы, что в свою очередь, вызывает воспалительные процессы. Хотя грибы не являются непосредственной причиной АтД, дисбаланс в их составе, вероятно, играет роль в патогенезе и обострениях заболевания. Для более глубокого понимания роли грибов в прогрессировании АтД необходимы дополнительные исследования, сосредоточенные на иммунном ответе на грибы и механизмах аллергии.

## Список литературы / References

1. Атопический дерматит: клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов и косметологов, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Союз педиатров России. М., 2023. 103 с. [Электронный ресурс]. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/265\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/265_2) (дата обращения: 19.07.2025) [Atopic dermatitis: Clinical guidelines. Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists, Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists, Union of Pediatricians of Russia. Moscow, 2023. 103 p. [Electronic resource]. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/265\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/265_2) (date of access: July 19, 2025)].
2. Савченко Н.В., Корнилов Д.О., Симарзина В.М., Тряпицын М.А., Нечаева Д.М., Бехтер А.А., Итани Т.М., Зорников Д.Л., Ворошилина Е.С. Пилотное исследование возможностей метода ПЦР в реальном времени для обнаружения оппортунистических микроорганизмов в образцах с поверхности кожи // Вестник Уральского государственного медицинского университета, 2024. № 2. С. 61-74. [Savchenko N.V., Kornilov D.O., Simarzina V.M., Tryapitsyn M.A., Nechaeva D.M., Bekhter A.A., Itani T.M., Zornikov D.L., Voroshilina E.S. Pilot study on real-time PCR capabilities for the detection of opportunistic microorganisms in skin microbiome samples. *Vestnik Uralskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Ural State Medical University Bulletin*, 2024, no. 2, pp. 61-74. (In Russ.)]
3. Чернушевич Д.Д., Елисютина О.Г., Феденко Е.С. Особенности микробиома кожи и современные возможности лечения осложнённых форм атопического дерматита // Российский аллергологический журнал, 2023. Т. 20, № 1. С. 63-73. [Chernushevich D.D., Elisyutina O.G., Fedenko E.S. Skin microbiome and modern treatment options for complicated forms of atopic dermatitis. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Allergy*, 2023, Vol. 20, no. 1, pp. 63-73. (In Russ.)]
4. Cabañes F.J. *Malassezia* Yeasts: How Many Species Infect Humans and Animals? *PLoS Pathog.*, 2014, Vol. 10, no. 2, e1003892. doi: 10.1371/journal.ppat.1003892.
5. Choi Y., Park K.Y., Han H.S., Lee M.-K., Seo S.J. Comparative Analysis of Cutaneous Fungi in Atopic Dermatitis Patients and Healthy Individuals. *Ann. Dermatol.*, 2022, Vol. 34, no. 2, pp. 118-124.
6. Czarnowicki T., Krueger J., Guttman-Yassky E. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2017, Vol. 139, no. 6, pp. 1723-1734.
7. De Freitas R.S., Neves P.S., Charbel C.E., Criado P.R., Nunes R.S., Santos-Filho A.M., Vasconcellos C. Investigation of superficial mycosis in cutaneous allergy patients using topical or systemic corticosteroids. *Int. J. Dermatol.*, 2017, Vol. 56, no. 10, pp. e194-e198.
8. Edslev S.M., Andersen P.S., Agner T., Saunte D.M.L., Ingham A.C., Johannesen T.B., Clausen M.L. Identification of cutaneous fungi and mites in adult atopic dermatitis: analysis by targeted 18S rRNA amplicon sequencing. *BMC Microbiol.*, 2021, Vol. 21, no. 1, 72. doi: 10.1186/s12866-021-02139-9.
9. Faergemann J. Atopic dermatitis and fungi. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2002, Vol. 15, no. 4, pp. 545-563.
10. Findley K., Oh J., Yang J., Conlan S., Deming C., Meyer J.A., Schoenfeld D., Nomicos E., Park M., Kong H.H., Segre J.A. Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin. *Nature*, 2013, Vol. 498, no. 7454, pp. 367-370.
11. Hassan S., Poulos C., Bhatti J., Rangwani S., Khan Z., Mahmoud A., Mohammed T.O. *Saccharomyces cerevisiae* as a skin physiology, pathology, and treatment model. *Dermatol. Online J.*, 2020, Vol. 26, no. 11, 4. doi: 10.5070/D32611048118.
12. Kunz B., Oranje A.P., Labreze L., Stalder J.F., Ring J., Taieb A. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European task force on atopic dermatitis. *Dermatology*, 1997, Vol. 195, no. 1, pp. 10-19.

13. Lübke J. Secondary infections in patients with atopic dermatitis. *Am. J. Clin. Dermatol.*, 2003, Vol. 4, no. 9, pp. 641-654.
14. Montero-Vilchez T., Segura-Fernández-Nogueras M.V., Pérez-Rodríguez I., Soler-Gongora M., Martinez-Lopez A., Fernández-González A., Molina-Leyva A., Arias-Santiago S. Skin barrier function in psoriasis and atopic dermatitis: transepidermal water loss and temperature as useful tools to assess disease severity. *J. Clin. Med.*, 2021, Vol. 10, no. 2, 359. doi: 10.3390/jcm10020359.
15. Park A., Lee E., Park M.-N., Lee J., Song K.B., Yoon J., Jung S., Suh N., Yoon J., Yu J. Innate Type 2 Response to *Aspergillus fumigatus* in a Murine Model of Atopic Dermatitis-like Skin Inflammation. *J. Korean Med. Sci.*, 2021, Vol. 36, no. 40, e261. doi: 10.3346/jkms.2021.36.e261.

---

**Авторы:**

**Носырева К.К.** — старший научный сотрудник ООО «ДНК-Технология ТС»; научный сотрудник ФГБУ «Государственный научный центр “Институт иммунологии”» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

**Елисютина О.Г.** — д.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «Государственный научный центр “Институт иммунологии”» Федерального медико-биологического агентства; заведующая кафедрой иммунологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

**Шуть Д.П.** — научный сотрудник ООО «ДНК-Технология ТС», Москва, Россия

**Смольников Е.В.** — научный сотрудник отделения аллергологии и иммунопатологии кожи ФГБУ «Государственный научный центр “Институт иммунологии”» Федерального медико-биологического агентства; старший преподаватель кафедры иммунологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

---

**Authors:**

**Nosyreva K.K.**, Senior Researcher, DNA-Technology TS LLC; Researcher, National Research Center “Institute of Immunology”, Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russian Federation

**Elisyutina O.G.**, PhD, MD (Medicine), Leading Researcher, National Research Center “Institute of Immunology”, Federal Medical-Biological Agency; Head, Department of Immunology, Medical Institute, Patrice Lumumba Peoples’ Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

**Shut D.P.**, Researcher, DNA-Technology TS LLC, Moscow, Russian Federation

**Smolnikov E.V.**, Researcher, Department of Allergology and Immunopathology of the Skin, National Research Center “Institute of Immunology”, Federal Medical-Biological Agency; Senior Lecturer, Department of Immunology, Medical Institute, Patrice Lumumba Peoples’ Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

**Феденко Е.С.** — д.м.н., профессор, заведующая отделением аллергологии и иммунопатологии кожи ФГБУ «Государственный научный центр “Институт иммунологии”» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

**Fedenko E.S.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Allergology and Immunopathology of the Skin, National Research Center “Institute of Immunology”, Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russian Federation

**Болдырева М.Н.** — д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела иммуногенетики ФГБУ «Государственный научный центр “Институт иммунологии”» Федерального медико-биологического агентства; медицинский директор ООО «ДНК-Технология ТС», Москва, Россия

**Boldyreva M.N.**, PhD, MD (Medicine), Leading Researcher, Department of Immunogenetics, National Research Center “Institute of Immunology”, Federal Medical-Biological Agency; Medical Director, DNA-Technology TS LLC, Moscow, Russian Federation

---

Поступила 20.09.2025  
Отправлена на доработку 15.11.2025  
Принята к печати 25.12.2025

---

Received 20.09.2025  
Revision received 15.11.2025  
Accepted 25.12.2025

## **ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У ДЕТЕЙ С РЕСПИРАТОРНЫМИ АЛЛЕРГОЗАМИ НА ФОНЕ АНЕМИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ В РЕГИОНЕ ПРИАРАЛЬЯ**

**Жиемуратова Г.К.<sup>1</sup>, Арипова Т.У.<sup>1</sup>, Камалов З.С.<sup>1</sup>, Рузибакиева М.Р.<sup>1</sup>,  
Отекеева С.С.<sup>2</sup>, Тажиева З.У.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Институт иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан

<sup>2</sup> Медицинский институт Каракалпакстана, г. Нукус, Республика Узбекистан

<sup>3</sup> Детский многопрофильный медицинский центр Республики Каракалпакстан, г. Нукус, Республика Узбекистан

**Резюме.** Экологически неблагоприятный регион Приаралья характеризуется высокой распространенностью хронических респираторных аллергозов у детей, которые часто сочетаются с анемией. Эти патологии оказывают значительное влияние на состояние здоровья детского населения и требуют комплексного изучения иммунных и физиологических особенностей. Цель исследования – оценить особенности цитокинового профиля у детей с респираторными аллергозами на фоне анемии в зависимости от наличия сопутствующих дерматозов, возрастных групп и уровня физического развития. В исследовании приняли участие 284 ребенка в возрасте от 3 до 17 лет, распределенные на три группы: 121 ребенок с респираторными аллергозами (РА), 126 детей с респираторными аллергозами и сопутствующими дерматозами (РА + Д), а также 37 практически здоровых детей (контроль). Концентрации ключевых цитокинов (IL-4, IL-6, IL-10, IL-18, TNF $\alpha$ ) и общего IgE в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА). Физическое развитие оценивали с использованием стандартизированной методики WHO AnthroPlus. У детей с респираторными аллергозами, независимо от наличия дерматозов, достоверно повышались уровни IL-4 и IgE по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,01$ ), что свидетельствует о формировании доминирующего Th2-ответа. Максимальное значение противовоспалительного цитокина IL-10 выявлено в группе с РА и дерматозами ( $p < 0,01$ ), что, вероятно, отражает компенсаторный механизм, направленный на ограничение воспаления. В то же время уровни провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF $\alpha$  были значительно снижены у больных по сравнению со здоровыми детьми ( $p = 0,001$  и  $p < 0,001$  соответственно), что может указывать на

### **Адрес для переписки:**

Жиемуратова Гулпаршын Кошкинбаевна  
Институт иммунологии и геномики человека  
Академии наук Республики Узбекистан  
100060, Республика Узбекистан, г. Ташкент,  
ул. Яхё Гулямова, 74.  
Тел.: +998913017244.  
E-mail: gulparshin\_76@mail.ru

### **Address for correspondence:**

Gulparshin K. Jiemuratova  
Institute of Immunology and Human Genomics,  
Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan  
74 Yahyo Gulyamov St  
Tashkent  
100060 Republic of Uzbekistan  
Phone: +998913017244.  
E-mail: gulparshin\_76@mail.ru

### **Образец цитирования:**

Г.К. Жиемуратова, Т.У. Арипова, З.С. Камалов,  
М.Р. Рузибакиева, С.С. Отекеева, З.У. Тажиева  
«Цитокиновый профиль у детей с респираторными  
аллергозами на фоне анемии в зависимости от уровня  
физического развития в регионе Приаралья»  
// Медицинская иммунология, 2026. Т. 28, № 1.  
С. 179-186. doi: 10.15789/1563-0625-CPI-3240

© Жиемуратова Г.К. и соавт., 2026

Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### **For citation:**

G.K. Jiemuratova, T.U. Aripova, Z.S. Kamalov,  
M.R. Ruzibakieva, S.S. Otekeeva, Z.U. Tajieva  
“Cytokine profile in anemic children with respiratory allergies from Trans-  
Aral region depends on the level of physical development”,  
Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya,  
2026, Vol. 28, no. 1, pp. 179-186.  
doi: 10.15789/1563-0625-CPI-3240

© Jiemuratova G.K. et al., 2026

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

DOI: 10.15789/1563-0625-CPI-3240

гипореспонсивность провоспалительной звеньевой реакции при хроническом течении аллергозов. При отставании в физическом развитии отмечалось снижение уровней IL-4 и IL-10 с одновременным относительным повышением IL-18, что коррелирует с литературными данными и указывает на возможные механизмы иммунной дисрегуляции, связанные с нарушением общего состояния организма. Полученные данные подтверждают, что у детей Приаралья с респираторными аллергозами преобладает Th2-иммунный ответ, выражающийся в повышении IL-4, IL-10 и IgE. Снижение уровней IL-6 и TNF $\alpha$  требует дальнейших исследований для понимания особенностей воспалительного процесса при хронических аллергозах в условиях экологического стресса. Учет цитокинового профиля и физического развития детей важен для разработки персонализированных подходов к терапии и улучшения прогноза заболевания.

*Ключевые слова: респираторные аллергозы, анемия, цитокиновый профиль, физическое развитие, дети, Приаралье*

## CYTOKINE PROFILE IN ANEMIC CHILDREN WITH RESPIRATORY ALLERGIES FROM TRANS-ARAL REGION DEPENDS ON THE LEVEL OF PHYSICAL DEVELOPMENT

Jiemuratova G.K.<sup>a</sup>, Aripova T.U.<sup>a</sup>, Kamalov Z.S.<sup>a</sup>, Ruzibakieva M.R.<sup>a</sup>, Otekeeva S.S.<sup>b</sup>, Tajieva Z.U.<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Institute of Human Immunology and Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

<sup>b</sup> Karakalpakstan Medical Institute, Nukus, Republic of Uzbekistan

<sup>c</sup> Pediatric Multidisciplinary Medical Center of the Republic of Karakalpakstan, Nukus, Republic of Uzbekistan

**Abstract.** The ecologically unfavorable Trans-Aral region is characterized by high prevalence of chronic respiratory allergies in children, often combined with anemias. These disorders significantly impact children's health and require comprehensive study of immune and physiological features. Our objective was to assess the characteristics of cytokine profile in children from different age groups with respiratory allergies accompanied by anemia, depending on the presence of concomitant dermatoses, and level of physical development. The study included 284 children aged 3 to 17 years, divided into three groups: 121 children with respiratory allergies (RA), 126 children with respiratory allergies and concomitant dermatoses (RA + D), and 37 practically healthy children (control group). Concentrations of key cytokines (IL-4, IL-6, IL-10, IL-18, TNF $\alpha$ ), and total IgE in blood serum samples were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Physical development was assessed using the standardized WHO AnthroPlus methodology. Children with respiratory allergies, regardless of the presence of dermatoses, showed significantly increased levels of IL-4 and IgE compared to controls ( $p < 0.01$ ), thus suggesting emergence of a dominant Th2 response. The highest level of anti-inflammatory cytokine IL-10 was found in the RA + D group ( $p < 0.01$ ), likely reflecting a compensatory mechanism aimed at limiting inflammation. Meanwhile, pro-inflammatory cytokines IL-6 and TNF $\alpha$  were significantly decreased in patients compared to healthy children ( $p = 0.001$  and  $p < 0.001$ , respectively), thus suggesting probable hyporesponsiveness of the pro-inflammatory pathway in chronic allergic conditions. The levels of IL-4 and IL-10 proved to be lower in children with delayed physical development, while IL-18 was relatively increased, being consistent with literature data and suggesting possible mechanisms of immune dysregulation associated with impaired general health status. The data obtained suggest a predominance of Th2 immune response in children from Trans-Aral Region with respiratory allergies as reflected by increased IL-4, IL-10, and IgE levels. The decreased IL-6 and TNF $\alpha$  levels warrant further study to understand inflammatory processes in chronic allergies under the conditions of ecological stress. Accounting for cytokine profiles and physical development is important for development of personalized therapeutic approaches and improving the disease prognosis.

*Keywords: respiratory allergies, anemia, cytokine profile, physical development, children, Trans-Aral region*

## Введение

Регион Приаралья характеризуется высокой экологической нагрузкой и неблагоприятными климато-географическими условиями, что способствует росту хронической патологии у детей, в том числе анемий и аллергических заболеваний дыхательных путей. Примерно 10% общей популяции и около 20-30% детей из групп риска по развитию аллергии страдают от аллергических заболеваний [1]. В Приаралье распространенность пылевой аллергии превышает 40% [5].

Известно, что респираторные аллергозы, особенно в сочетании с другими аллергическими заболеваниями, такими как кожные проявления (в том числе зудящие дерматозы) и ожирение, негативно влияют как на физическое состояние пациентов, так и на качество жизни в любом возрасте [3, 5, 6, 8]. Согласно литературным данным, сочетание ожирения с бронхиальной астмой (БА) и атопическим дерматитом (АтД) утяжеляет течение заболевания.

Особое значение приобретает изучение цитокинового профиля как индикатора иммунного ответа и воспалительной активности при сочетанных патологиях, особенно с учетом нарушений физического развития при анемии, которые нередко наблюдаются в этом регионе [1, 4, 6]. Цитокины, продуцируемые клетками иммунной системы, обеспечивают межклеточное взаимодействие, а также позитивную и негативную иммунорегуляцию. Понимание иммунологических механизмов при респираторных аллергозах, развивающихся на фоне анемии, поможет оптимизировать подходы к диагностике и терапии [2, 7, 10].

Установлено, что молекулярные механизмы развития атопических заболеваний связаны с нарушением баланса цитокинов, продуцируемых Th1- и Th2-лимфоцитами, с преобладанием цитокинов Th2-типа [2, 9]. Цитокины участвуют в аллергическом процессе на различных уровнях: от стимуляции продукции специфических IgE до роста и дифференцировки эффекторных клеток, а также синтеза ими медиаторов [10, 13]. Аллергическое воспаление представляет собой сложную систему взаимодействия между эффекторными клетками, медиаторами, цитокинами и структурными компонентами дыхательных путей [11, 12].

Тем не менее указанный аспект проблемы применительно к респираторным аллергозам у подростков, проживающих в регионе Приаралья, все еще остается недостаточно изученным.

**Цель исследования** — изучить особенности цитокинового профиля у детей с респираторными аллергозами на фоне анемии в зависимости от возраста, наличия кожных проявлений и уровня физического развития (регион Приаралья).

## Материалы и методы

В исследование были включены 284 ребенка в возрасте от 3 до 17 лет. Основную группу составили 247 детей с респираторными аллергозами, сопровождающимися анемией. Среди них — 138 детей дошкольного и младшего школьного возраста и 109 — старшего школьного возраста. Наиболее распространенными формами хронических респираторных аллергозов в данной группе оказались: аллергический ринит, поллиноз, БА, а также сочетанные формы с дерматозами (АтД, крапивница). Эти клинические случаи легли в основу формирования основной исследуемой группы.

Контрольную группу составили 37 здоровых детей, сопоставимых с основной группой по возрасту и полу.

По результатам аллергологического обследования, у подростков с респираторными аллергозами причинно-значимой оказалась сенсibilизация к пыльце деревьев и трав. При проведении исследования исходили из предположения о наличии исходных различий в показателях иммунного ответа вне периода специфической активации иммунной системы — до начала сезона пыления значимых растений, то есть в фазу естественной ремиссии сезонного аллергического ринита.

У 67 подростков с респираторными аллергозами диагностированы сопутствующие кожные проявления — аллергодерматозы. У 17 пациентов выявлена изолированная пылевая сенсibilизация, тогда как у 28 — сочетанная сенсibilизация (пылевая и пищевая).

Всем детям было проведено комплексное клиничко-аллергологическое обследование с использованием современных лабораторных и инструментальных методов. Объем обследования включал анкетирование, анализ медицинской документации (формы № 112/у и № 026/у), клинический осмотр, оценку физического развития с применением программы WHO AnthroPlus (2009) и стандартов роста ВОЗ (2006).

Иммунологическое исследование проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с определением уровней цитокинов: интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-10 (IL-10), интерлейкина-18 (IL-18) и TNF $\alpha$ . Уровень общего IgE в сыворотке крови также определяли методом ИФА с использованием стандартных наборов DiaPlus (Южная Корея).

## Результаты и обсуждение

В зависимости от массы тела, степени тяжести аллергозов, возраста и антропометрических по-

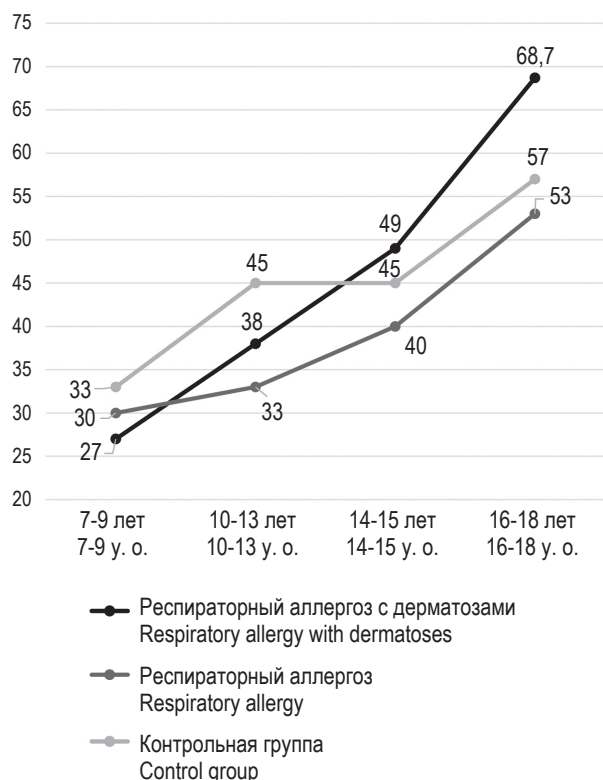


Рисунок 1. Динамика массы тела детей по возрастам  
Figure 1. Dynamics of body weight in children by age

казателей обследованные дети были распределены на основные и контрольные группы (рис. 1).

В основную группу вошли 247 детей, из них 121 (48,9%) страдали респираторными аллергозами, а 126 (51,0%) – респираторными аллергозами в сочетании с дерматозами. Контрольную группу составили 37 практически здоровых детей (17 девочек – 45,9% и 20 мальчиков – 54,0%).

Анализ показал, что масса тела детей с респираторными аллергозами, особенно в сочетании с дерматозами, масса тела во всех возрастных группах была ниже, чем в контрольной группе. При этом к возрасту 13-14 лет масса тела приближалась к показателям здоровых сверстников. Различия были достоверными у детей до 14 лет ( $p < 0,05$ ). В старшем возрасте наблюдалась тенденция к опережающему набору массы тела.

При избыточной массе тела легкое течение респираторных аллергозов регистрировалось в 2,2 раза реже, чем при нормальном весе. Частота среднетяжелого течения не различалась между группами. Однако тяжелое течение аллергозов, особенно в сочетании с дерматозами, отмечалось в 1,9 раза чаще у детей с избыточной массой тела по сравнению с детьми с нормальной массой.

Изучение содержания цитокинов в сыворотке крови подростков с респираторными аллергозами (табл. 1) выявило значимые изменения про-

ТАБЛИЦА 1. СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ И ОБЩЕГО IgE В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ОБСЛЕДУЕМЫХ ДЕТЕЙ

TABLE 1. CYTOKINE AND TOTAL IgE LEVELS IN THE BLOOD SERUM OF THE EXAMINED CHILDREN

Показатель Indicator	Респираторные аллергозы Respiratory allergoses (M±m)	Респираторные аллергозы + дерматозы Respiratory allergoses + dermatoses (M±m)	Контрольная группа Control group (M±m)	р-значение p-value
IL-4 (пг/мл) IL-4 (pg/mL)	19,75±6,82	25,38±5,72	0,6±0,2	< 0,01
IL-6 (пг/мл) IL-6 (pg/mL)	2,99±0,59	1,28±4,07	24,51±2,37	= 0,001
IL-10 (пг/мл) IL-10 (pg/mL)	5,96±1,80*	15,00±7,60	1,27±0,71	< 0,01
IL-18 (пг/мл) IL-18 (pg/mL)	41,04±3,02*	38,28±3,02	58,30±2,24	< 0,01
TNFα (пг/мл) TNFα (pg/mL)	4,71±0,56	2,67±0,32	7,53±0,65	< 0,001
IgE (МЕ/мл) IgE (IU/mL)	390,50±37,25	278,21±15,52	174,00±15,76	< 0,001

Примечание. \* – статистически значимые различия между исследуемыми и контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

Note. \*, statistically significant differences between the study and control groups ( $p < 0.05$ ).

филя иммунных маркеров по сравнению с контрольной группой.

У больных с респираторными аллергозами в сыворотке крови выявлены достоверно повышенные уровни IL-4 и общего IgE по сравнению со здоровыми детьми ( $p < 0,01$ ). Повышение IL-4 было более выражено при поливалентной сенсибилизации и длительности заболевания более 5 лет. Повышение уровня IL-4 коррелировало с повышением уровня общего IgE.

IL-10 также был значительно повышен у детей с аллергозами, особенно в случаях сочетания с дерматозами ( $15,00 \pm 7,60$  пг/мл против  $1,27 \pm 0,71$  пг/мл;  $p < 0,01$ ). При этом IL-6 и TNF $\alpha$  были достоверно снижены у детей с аллергозами по сравнению с контрольной группой, что может свидетельствовать о смещении иммунного ответа в сторону Th2-профиля.

Корреляционный анализ показал тесную положительную связь между уровнями IL-4 и IL-6 ( $r = 0,92$ ;  $p < 0,05$ ), что указывает на возможную синергетическую активацию Th2-клеток.

Установлено, что уровни IL-18 были достоверно ниже у детей с респираторными аллергозами и в сочетании с дерматозами по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,01$ ), что может свидетельствовать о сниженной Th1-активности и дисбалансе в иммунорегуляции, характерном для аллергических состояний, где преобладает Th2-ответ.

При анализе уровня цитокинов и общего IgE в сыворотке крови у детей с респираторными аллергозами в зависимости от возраста (табл. 2) установлено, что содержание IL-18 у детей старшего возраста (старше 10 лет) оказалось статистически значимо выше, чем у детей младшей возрастной группы ( $47,52 \pm 2,17$  пг/мл против  $35,24 \pm 2,58$  пг/мл,  $p < 0,001$ ). Это может свидетельствовать об усилении Th1-звена воспалительного ответа и активации врожденного иммунитета с возрастом у детей с аллергической патологией.

Уровни других цитокинов – IL-4, IL-6 и IL-10 – не продемонстрировали статистически значимых возрастных различий. Так, уровень IL-4 у детей младшего возраста составил  $39,14 \pm 13,49$  пг/мл, тогда как у старшей группы –  $21,79 \pm 6,04$  пг/мл ( $p = 0,2036$ ). Уровень IL-6 варьировал от  $1,25 \pm 0,15$  пг/мл до  $2,06 \pm 7,03$  пг/мл ( $p = 0,9078$ ), а IL-10 – от  $4,94 \pm 0,39$  до  $5,96 \pm 1,80$  пг/мл ( $p = 0,1852$ ), что не позволяет говорить о достоверных различиях между группами.

Тем не менее сравнительный анализ содержания IL-4 и общего IgE в зависимости от возраста дебюта респираторного аллергоза показал тенденцию к более высоким их значениям у детей младшего возраста (до 10 лет). Также не было выявлено значимых различий по уровню общего IgE в зависимости от возраста ( $417,36 \pm 44,05$  МЕ/мл у детей младшего возраста против  $390,50 \pm 37,25$  МЕ/мл у

**ТАБЛИЦА 2. СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ И ОБЩЕГО IgE В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ОБСЛЕДУЕМЫХ ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА**

TABLE 2. CYTOKINE AND TOTAL IgE LEVELS IN THE BLOOD SERUM OF THE EXAMINED CHILDREN DEPENDING ON AGE

Показатель Indicator	Дети младшего возраста (до 10 лет) с респираторными аллергозами Younger children (under 10 years old) with respiratory allergic diseases (M $\pm$ m)	Дети старшего возраста (после 10 лет) с респираторными аллергозами Older children (over 10 years old) with respiratory allergic diseases (M $\pm$ m)	p-значение p-value
IL-4 (пг/мл) IL-4 (pg/mL)	39,14 $\pm$ 13,49	21,79 $\pm$ 6,04	0,2036
IL-6 (пг/мл) IL-6 (pg/mL)	1,25 $\pm$ 0,15	2,06 $\pm$ 7,03	0,9078
IL-10 (пг/мл) IL-10 (pg/mL)	4,94 $\pm$ 0,39	5,96 $\pm$ 1,80	0,1852
IL-18 (пг/мл) IL-18 (pg/mL)	35,24 $\pm$ 2,58	47,52 $\pm$ 2,17	0,001
IgE (МЕ/мл) IgE (IU/mL)	417,36 $\pm$ 44,05	390,50 $\pm$ 37,25	0,5981

детей старшего возраста,  $p = 0,5981$ ), что может указывать на схожую степень сенсибилизации у детей разных возрастных групп.

Хотя различия не во всех случаях достигали статистической значимости, у подростков с поздним началом заболевания наблюдались более высокие значения IL-10, что может свидетельствовать о формировании компенсаторных механизмов регуляции иммунного ответа в пубертатном возрасте.

Тяжесть заболеваний и длительность сенсибилизации оказались более весомыми факторами цитокинового сдвига, чем возраст начала.

Дефицит массы тела сопровождался снижением IL-4 и IL-10, тогда как избыточная масса тела сочеталась с более высокой частотой тяжелого АтД. Корреляция IL-4–IgE ( $r = 0,76$ ;  $p < 0,01$ ) подтверждает их патогенетическую связь; связь IL-4–IL-6 ( $r = 0,31$ ;  $p = 0,04$ ) отражает общий воспалительный фон, но не специфическую Th2-активацию.

У детей с респираторными аллергиями на фоне анемии в двух возрастных группах проанализированы показатели общего анализа крови. Уровни гемоглобина составили  $74,36 \pm 2,48$  г/л у детей младшей группы и  $77,59 \pm 3,25$  г/л у старших, что достоверно ниже референсных значений ( $p = 0,0086$  и  $p = 0,0093$  соответственно). Различия между группами статистически незначимы ( $p = 0,0629$ ). Уровень ретикулоцитов был выше у младших детей ( $5,82 \pm 1,57\%$  против  $3,59 \pm 0,31\%$ ;  $p = 0,0171$ ). Также в младшей группе наблюдалось достоверное повышение относительного числа лимфоцитов ( $46,83 \pm 3,57\%$ ) и эозинофилов ( $9,36 \pm 3,41\%$ ) по сравнению со старшей ( $23,74 \pm 2,12\%$  и  $8,21 \pm 2,64\%$  соответственно;  $p < 0,05$ ).

Средний уровень IgE был выше у младшей группы ( $417,36 \pm 44,05$  МЕ/мл против  $390,50 \pm 37,25$  МЕ/мл;  $p < 0,05$ ). Установлена прямая взаимосвязь между уровнем эозинофилов, концентрацией IgE и анемическими изменениями крови в периоды обострения аллергозов.

Таким образом, можно утверждать, что у детей с респираторными аллергиями на фоне анемии отмечается выраженная Th2-направленная иммунная реакция (повышенные уровни IL-4, IL-10 и IgE), а также снижение активности провоспалительного звена (IL-6 и TNF $\alpha$ ), что может отражать хроническое течение процесса или быть следствием иммуносупрессии.

Дополнительно было проанализировано влияние возраста детей. Наибольшие уровни IL-4 и IgE отмечались у детей младшей возрастной группы (до 10 лет), однако статистически зна-

чимых различий по возрасту получено не было ( $p > 0,24$ ).

Снижение уровня IL-18 у детей с респираторными аллергиями, особенно в сочетании с дерматозами, по сравнению с контрольной группой, может свидетельствовать о нарушении баланса между Th1- и Th2-иммунными ответами с преобладанием Th2-пути. Это подтверждает роль IL-18 как важного маркера регуляции воспалительного процесса при аллергических заболеваниях у детей.

При анализе зависимости от физического развития было выявлено, что у детей с недостаточностью питания (дефицит массы тела или низкий индекс массы тела) уровни IL-6 и IL-10 были ниже, чем у детей с нормальным и избыточным питанием, что может свидетельствовать о сниженной иммунной активности при нутритивной недостаточности. При этом уровень IL-4 и IL-18 был значительно повышен, особенно у детей с дефицитом массы тела и гипотрофией, что отражает преобладание Th2-ответа и активацию воспалительных механизмов.

У детей с нормальным физическим развитием, несмотря на наличие респираторной аллергопатологии, уровень IL-10 был выше, что, вероятно, служит компенсаторным механизмом ограничения воспаления. У здоровых детей контрольной группы уровни всех цитокинов находились в пределах возрастной нормы.

Таким образом, у детей и подростков с избыточной массой тела количество случаев дерматологической патологии в 1,2 раза превышено и показало, что раннее начало АтД увеличивает дальнейший риск развития респираторных аллергозов. Выявлена положительная корреляция между частотой развития респираторных аллергозов, степенью тяжести АтД и избыточной массой тела и ожирением.

## Заключение

Исследование выявило наличие выраженного дисбаланса в системе цитокинов у детей с респираторными аллергиями на фоне анемии, проживающих в экологически неблагоприятных районах Приаралья. Характерной чертой является преобладание Th2-ответа (повышенные IL-4 и IgE), активация противовоспалительного цитокина IL-10 и снижение провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF $\alpha$ . Уровень цитокинов зависел от наличия сопутствующих кожных заболеваний и физического развития, в меньшей степени – от возраста.

Полученные данные могут быть использованы при разработке индивидуальных схем терапии с учетом иммунного статуса и физического развития детей, проживающих в экологически неблагоприятных регионах. Это подтверждает необходимость комплексной оценки иммунно-

го и соматического статуса при ведении детей с аллергозами в условиях экологического неблагополучия. Эти данные следует учитывать при планировании индивидуализированной терапии и иммуномодулирующей коррекции у пациентов с атопией.

## Список литературы / References

1. Жиемуратова Г.К., Камалов З.С., Каландарова А.Н., Мамбеткаримов Г.А., Уразова Г.Б., Жаксылыкова Г.Б. Изучение особенностей течения заболеваний органов дыхания после перенесенной вирусной инфекции на фоне анемии у детей региона Приаралья // Журнал теоретической и клинической медицины, 2024. № 5. С. 83-88. [Zhiemuratova G.K., Kamalov Z.S., Kalandarova A.N., Mambetkarimov G.A., Urazova G.B., Zhaksylykova G.B. Study of the features of the course of respiratory diseases after a viral infection against the background of anemia in children of the Aral Sea region. *Zhurnal teoreticheskoy i klinicheskoy meditsiny = Journal of Theoretical and Clinical Medicine*, 2024, no. 5, pp. 83-88. (In Russ.)]
2. Касохов Т.Б., Сохиева Ф.А., Цораева З.А. Мазур А.И., Царева А.А. Показатели цитокинового профиля у детей с респираторными аллергозами // Эффективная фармакотерапия, 2019. Т. 15, № 37. С. 14-16. [Kasokhov T.B., Sokhiyeva F.A., Tsorayeva Z.A., Mazur A.I., Tsareva A.A. Indicators of the Cytokine Profile in Children With Respiratory Allergies. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*, 2019, Vol. 15, no. 37, pp. 14-16. (In Russ.)]
3. Омарова М.Н., Оракбай Л.Ж., Жаркинов Е.Ж., Катчибаева А.С., Калимолдин М.М., Шарасулова Л.С. Физическое развитие детей как ведущий критерий комплексной оценки состояния здоровья (обзор литературы) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований, 2015, № 12 (часть 4). С. 645-649. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://s.applied-research.ru/pdf/2015/12-4/7995.pdf> (дата обращения: 18.03.2025). [Omarova M.N., Orakbay L.Z., Zharkinov E.Z., Katchibaeva A.S., Kalimoldin M.M., Sharasulova L.S. Physical development of children as a leading criterion for complex estimation of health status (review of the literature) // *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy = International Journal of Applied and Basic Research*, 2015, no. 12, Part 4, pp. 645-649. [Electronic resource]. Available at: <https://s.applied-research.ru/pdf/2015/12-4/7995.pdf> (date of access: March 18, 2025)]. (In Russ.)]
4. Тажиева З.У., Маткаримова А.А. Распространенность респираторных аллергозов у детей в регионе Приаралья // Журнал теоретической и клинической медицины, 2024. № 5. С. 133-137. [Tazhieva Z.U., Matkarimova A.A. Prevalence of respiratory allergies in children in the Aral Sea region. *Zhurnal teoreticheskoy i klinicheskoy meditsiny = Journal of Theoretical and Clinical Medicine*, 2024, no. 5, pp. 133-137. (In Russ.)]
5. Трунцова Е.С., Сагитова Г.Р., Брысина Н.Р., Абросимова И.В. Некоторые аспекты физического развития детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой // Universum: медицина и фармакология, 2016. № 8. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://7universum.com/ru/med/archive/item/3496> (дата обращения: 05.05.2025). [Trunsova E.S., Sagitova G.R., Brysina N.R., Abrosimova I.V. Some aspects of physical development in preschool children with bronchial asthma. *Universum: meditsina i farmakologiya = Universum: Medicine and Pharmacology*, 2016, no. 8. [Electronic resource]. Available at: URL: <https://7universum.com/ru/med/archive/item/3496> (date of access: May 5, 2025)]. (In Russ.)]
6. de Sario M., Katsouyanni K., Michelozzi P. Climate change, extreme weather events, air pollution and respiratory health in Europe. *Eur. Respir. J.*, 2013. Vol. 42, no. 3, pp. 826-843.
7. d'Amato G., Bergmann K.C., Cecchi L., Annesi-Maesano I., Sanduzzi A., Liccardi G., Vitale C., Stanziola A., d'Amato M. Climate change and air pollution: Effects on pollen allergy and other allergic respiratory diseases. *Allergo J. Int.*, 2014, Vol. 23, no. 1, pp. 17-23.
8. Jarvis D., Chinn S., Potts J., Burney P. Association of body mass index with respiratory symptoms and atopy: results from the European Community Respiratory Health Survey. *Clin. Exp. Allergy*, 2002, Vol. 32, no. 6, pp. 831-837.
9. Gilles S., Beck I., Lange S., Ring J., Behrendt H., Traidl-Hoffmann C. Non-allergenic factors from pollen modulate T helper cell instructing notch ligands on dendritic cells. *World Allergy Organ. J.*, 2015, Vol. 8, no. 1, 2. doi: 10.1186/s40413-014-0054-8.
10. Lombard C., André F., Paul J., Wanty C., Vosters O., Bernard P., Pilette C., Dupont P., Sokal E.M., Smets F. Clinical parameters vs cytokine profiles as predictive markers of IgE-mediated allergy in young children. *Plos ONE*, 2015, Vol. 10, no. 7, e0132753. doi: 10.1371/journal.pone.0132753.
11. Pawankar R., Hayashi M., Yamanishi S., Igarashi T. The paradigm of cytokine networks in allergic airway inflammation. *Curr. Opin Allergy Clin. Immunol.*, 2015. Vol. 15, no. 1, pp. 41-48.

12. Scadding G. Cytokine profiles in allergic rhinitis. *Curr. Allergy Asthma Rep.*, 2014, Vol. 14, no. 5, 435. doi: 10.1007/s11882-014-0435-7.

13. Shamji M.H., Bellido V., Scadding G.W., Layhadi J.A., Cheung D.K., Calderon M.A., Asare A., Gao Z., Turka L.A., Tcho N., Togias A., Phippard D., Durham S.R. Effector cell signature in peripheral blood following nasal allergen challenge in grass pollen allergic individuals. *Allergy*, 2015, Vol. 70, no. 2, pp. 171-179.

---

**Авторы:**

**Жиемуратова Г.К.** — д.м.н., ведущий научный сотрудник Нукусского филиала Института иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан

**Арипова Т.У.** — д.м.н., академик Академии наук Республики Узбекистан, директор Института иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан

**Камалов З.С.** — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией иммунорегуляции Института иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан

**Рузибакиева М.Р.** — д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела клеточной терапии Института иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан

**Отекеева С.С.** — преподаватель кафедры анатомии, клинической анатомии и гистологии Медицинского института Каракалпакстана, г. Нукус, Республика Узбекистан

**Тажиева З.У.** — врач-аллерголог Детского многопрофильного медицинского центра Республики Каракалпакстан, г. Нукус, Республика Узбекистан

**Authors:**

**Jiemuratova G.K.**, PhD, MD (Medicine), Leading Researcher, Nukus Branch, Institute of Human Immunology and Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

**Aripova T.U.**, PhD, MD (Medicine), Full Member, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Director, Institute of Human Immunology and Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

**Kamalov Z.S.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Laboratory of Immunoregulation, Institute of Human Immunology and Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

**Ruzibakieva M.R.**, PhD, MD (Medicine), Leading Researcher, Department of Cell Therapy, Institute of Human Immunology and Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

**Otekeeva S.S.**, Lecturer, Department of Anatomy, Clinical Anatomy, and Histology, Karakalpakstan Medical Institute, Nukus, Republic of Uzbekistan

**Tajieva Z.U.**, Allergologist, Pediatric Multidisciplinary Medical Center of the Republic of Karakalpakstan, Nukus, Republic of Uzbekistan

---

Поступила 05.06.2025

Отправлена на доработку 10.06.2025

Принята к печати 29.06.2025

---

Received 05.06.2025

Revision received 10.06.2025

Accepted 29.06.2025

## **СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ мРНК И ПЛАЗМИДНЫХ ВЕКТОРОВ ПРИ ТРАНСФЕКЦИИ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ**

**Киселева Я.Ю., Шишкин А.М., Кулинич Т.М., Боженко В.К.**

*ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия*

**Резюме.** Адоптивная CAR-T-клеточная терапия – инновационный подход в онкологии, который использует полученные от пациента генетически модифицированные Т-клетки в качестве терапевтического инструмента для борьбы с раком. Использование ДНК-плазмид и транскрибируемой *in vitro* (IVT) мРНК в качестве векторов для получения CAR-T-лимфоцитов имеет ряд преимуществ по сравнению с вирусными векторами, такими как: отсутствие модификации генома клеток, высокая эффективность трансфекции, быстрота и потенциально более низкая стоимость получения конечного продукта. В работе исследована эффективность трансфекции (в терминах жизнеспособности клеток и экспрессии целевого белка) мононуклеарных клеток периферической крови и клеток перевиваемой культуры (эмбриональные клетки почки человека, HEK293) методом электропорации, используя модельные ДНК-плазмиду (pmaxGFP) и IVT-мРНК (мРНК-GFP), кодирующих зеленый флуоресцентный белок (green fluorescent protein, GFP). Проведен подбор оптимального режима трансфекции. Показано, что, хотя мРНК-GFP дает сравнимое количество клеток, экспрессирующих GFP, жизнеспособность клеток и, соответственно, эффективность трансфекции в целом при использовании мРНК-GFP как вектора значительно выше. При этом сравнение уровня экспрессии клеток трансфицированных двумя методами показывает, что использование мРНК дает более однородные показатели, тогда как при использовании плазмидного вектора уровень экспрессии отличается на несколько порядков. Было проведено сравнение изменения уровня экспрессии в течение 7 дней после трансфекции. Показано, что доля GFP-позитивных клеток убывает со временем и не зависит от способа трансфекции, при этом оценка доли жизнеспособных клеток показала, что трансфекция плазмидой приводит к снижению доли жизнеспособных клеток через 7 суток до 30%, в то время как использование мРНК практически не влияет на жизнеспособность (количество живых клеток через 7 суток практически не отличается от контроля). Полученные результаты указывают, что использование IVT-мРНК может оказаться более предпочтительным средством при производстве CAR-T-продуктов методом электропорации.

*Ключевые слова:* адоптивная иммунотерапия, химерный антигенный рецептор, CAR-T-терапия, электропорация, плазида, матричная РНК

### **Адрес для переписки:**

Кулинич Татьяна Михайловна  
ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики»  
Министерства здравоохранения РФ  
117997, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, 86.  
Тел.: 8 (926) 137-20-35.  
E-mail: sobral@mail.ru

### **Address for correspondence:**

Tatyana M. Kulinich  
Russian Research Center of Roentgenoradiology  
86 Profsoyuznaya St  
Moscow  
117997 Russian Federation  
Phone: +7 (926) 137-20-35.  
E-mail: sobral@mail.ru

### **Образец цитирования:**

Я.Ю. Киселева, А.М. Шишкин, Т.М. Кулинич, В.К. Боженко «Сравнение эффективности мРНК и плазмидных векторов при трансфекции лимфоцитов периферической крови» // Медицинская иммунология, 2026. Т. 28, № 1. С. 187-192.  
doi: 10.15789/1563-0625-CEO-168215

© Киселева Я.Ю. и соавт., 2026  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### **For citation:**

Ya. Yu. Kiseleva, A. M. Shishkin, T. M. Kulinich, V. K. Bozhenko "Comparing efficacy of mRNA-based and plasmid vectors in transfection of peripheral blood lymphocytes", *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2026, Vol. 28, no. 1, pp. 187-192.  
doi: 10.15789/1563-0625-CEO-168215

© Kiseleva Ya. Yu. et al., 2026  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License  
DOI: 10.15789/1563-0625-CEO-168215

## COMPARING EFFICACY OF mRNA-BASED AND PLASMID VECTORS IN TRANSFECTION OF PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES

Kiseleva Ya.Yu., Shishkin A.M., Kulinich T.M., Bozhenko V.K.

Russian Research Center of Roentgenoradiology, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** Adoptive CAR-T cell therapy is an innovative approach in oncology that uses genetically modified autologous T cells from the patient as a therapeutic tool to fight cancer. The use of DNA plasmids and *in vitro* transcribed (IVT) mRNA as vectors for the production of CAR-T lymphocytes has a number of advantages compared to viral vectors, such as the absence of cell genome modification, high transfection efficiency, speed and potentially lower cost of obtaining the final product. In current work, we studied the efficiency of transfection (in terms of cell viability and expression of the target protein) of peripheral blood mononuclear cells and cells of transplanted culture (human embryonic kidney cells, HEK293) by electroporation using model DNA plasmid (pmaxGFP) and IVT-mRNA (mRNA-GFP) encoding green fluorescent protein (green fluorescent protein, GFP). The selection of an optimal transfection regimen was performed. It has been shown that although mRNA-GFP yields a comparable number of cells GFP-expressing cells, the cell viability, and, consequently, general efficiency of transfection is significantly higher when using mRNA-GFP as a vector. At the same time, a comparison of expression level by the cells transfected by two techniques showed that the use of mRNA provides more uniform parameters, whereas usage of plasmid vector results in expression levels differing by several orders of magnitude. The changes in expression level were also tested within 7 days after transfection. It was shown that the proportion of GFP-positive cells decreases with time and does not depend on the method of transfection, while the assessment of the proportion of viable cells showed that plasmid transfection leads to a decreased proportion of viable cells after 7 days to 30%, while the use of mRNA practically does not affect viability (the number of viable cells after 7 days did not significantly differ from the control). The results obtained indicate that the usage of IVT-mRNA may be a more preferable tool in production of CAR-T products by electroporation.

*Keywords:* adoptive immunotherapy, chimeric antigen receptor, CAR-T therapy, electroporation, plasmid, messenger RNA

### Введение

Одним из перспективных подходов к иммунотерапии опухолей является CAR-T-терапия, эффективность которой показана для ряда гемобластозов [6, 9]. В основе CAR-T-терапии лежит принудительная экспрессия в лимфоцитарной клетке искусственного белка – химерного антигенного рецептора (chimeric antigen receptor, CAR), выполняющего функции распознавания специфического поверхностного антигена опухолевой клетки и последующей активации лимфоцита. Это реализуется с помощью переноса в клетку чужеродной нуклеиновой кислоты, кодирующей нужный белок. Лимфоциты традиционно считаются наиболее трудно трансфецируемыми клетками. Для получения CAR-T-лимфоцитов наиболее широко используется трансдукция клеток лентивирусными векторами [14]. Вирусная частица доставляет и интегрирует ген *CAR* в геном клетки, результатом чего является его стабильная экспрессия. Данная технология легла в

основу терапевтических препаратов, внедренных в клиническую практику с 2017 года [6]. Однако уже на этапе их создания высказывались оправдавшиеся опасения по поводу возможной генетической трансформации клеток с высоким риском канцерогенеза [2, 10, 18]. Основные причины таких побочных эффектов связаны с нерегулируемым встраиванием ретровирусных конструкций в геном и вероятностью повреждения в областях генов онкосупрессоров или онкогенов, а также с неограниченной персистенцией генетически модифицированных клеток в организме [4, 17, 18].

Альтернативным подходом является разработка методов получения CAR-T-клеточных продуктов, использующих другие векторы для генетической модификации – плазмиды и молекулы РНК, которые не интегрируются в клеточный геном [3, 7, 13, 19]. В доклинических исследованиях было показано, что эффективность противоопухолевой CAR-терапии с использованием таких клеточных продуктов не уступает CAR-терапии на основе вирусных векторов и

обладает гораздо меньшей токсичностью [5, 11, 12]. Плазмиды использовались для получения CAR-T-клеток, распознающих CD19, NY-BR1, РЭА [1, 3]. Применение молекул РНК в виде искусственно синтезированной, транскрибируемой *in vitro* (IVT) мРНК позволяет экспрессировать широкий спектр функционально активных белков [15] и ряд полученных таким образом CAR-T-клеточных продуктов проходит в настоящее время клинические испытания [16]. Для получения CAR-T-клеточных продуктов в качестве метода внутриклеточной доставки векторов широко использовалась *ex vivo* трансдукция плазмид или IVT-мРНК в Т-лимфоциты с помощью электропорации [3, 7, 13, 15, 19]. Несмотря на широкое использование электропорации для получения CAR-T-клеточных продуктов, до настоящего времени не проводилось прямого сравнения эффективности применения этого метода при использовании плазмид и IVT-мРНК как векторов для доставки генетического материала.

**Целью данной работы** было сравнить эффективность трансфекции (в терминах жизнеспособности клеток и экспрессии целевого белка) методом электропорации мононуклеарных клеток периферической крови и клеток перевиваемой культуры (эмбриональные клетки почки человека), используя модельные ДНК-плазмиду и IVT-мРНК, кодирующих зеленый флуоресцентный белок (green fluorescent protein, GFP).

## Материалы и методы

В качестве носителя генетического материала, кодирующего зеленый флуоресцентный белок (green fluorescent protein, GFP), использовали плазмиду (pmaxGFP, Lonza, Германия) и линейную матричную РНК (мРНК-GFP, НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи).

### Оценка экспрессии GFP-плазмиды и мРНК-GFP в клеточной линии НЕК293

Трансфекцию культуры эмбриональных клеток почки человека – линии НЕК293 (клетки после 2-го пассажа, конфлюэнтность 70%, жизнеспособность 97%) проводили на электропораторе Neon (Invitrogen, США) с использованием набора Neon™ Transfection System 100 µL Kit согласно рекомендациям производителя. Для каждой трансфекции использовали 1,2 млн клеток в объеме 100 мкл образца, содержащего 2 мкг либо плазмиды pmaxGFP либо мРНК-GFP. Оптимальные параметры электропорации для данной культуры клеток были подобраны с использованием плазмиды pmaxGFP и составили: напряжение пульса 1150 В, продолжительность пульса 30 мс, количество пульсов – 2. Клетки после каждой трансфекции переносили в чашки Петри и культивировали

ли в стерильных условиях без антибиотика в 5 мл культуральной среды ДМЕМ в присутствии 10% эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС) при температуре 37 °С во влажной атмосфере с 5% CO<sub>2</sub> в течение 24 ч. В качестве контроля использовали клетки, подвергнутые электропорации без плазмиды и мРНК. Через 24 ч после трансфекции клетки монослоя снимали по стандартной методике с помощью 0,25%-ного раствора трипсина-ЭДТА (НПП «ПанЭко», Россия) и смешивали их с культуральной средой, содержащей открепившиеся клетки. Оценка экспрессии GFP и жизнеспособности проводили методом проточной цитометрии на приборе Cell Sorter SH800S (Sony, Япония), с использованием встроенного программного обеспечения. Для оценки жизнеспособности клетки окрашивали красителем DAPI в конечной концентрации 0,2 мкг/мл.

### Оценка экспрессии GFP-плазмиды и мРНК-GFP в первичной культуре мононуклеаров периферической крови

Мононуклеары периферической крови (МПК) выделяли из лейкоконцентрата здоровых доноров центрифугированием в градиенте плотности фиколла (1,077 г/мл; НПП «ПанЭко», Россия) при 700 g в течение 20 мин. МПК трижды отмывали фосфатно-солевым буфером с pH 7,4, используя следующие режимы центрифугирования: 350 g 10 мин, 160 g 15 мин, 300 g 10 мин и культивировали в полной ростовой среде RPMI-1640, содержащей 10% ЭТС, L-глутамин и антибиотики в стандартной концентрации, при 37 °С и 5% CO<sub>2</sub>. Количество и состав выделенных МПК контролировали на гематологическом анализаторе Адвия-60 (Bayer HealthCare LLC, США). Для трансфекции одного образца объемом 100 мкл использовали 5-10 млн клеток, 2 мкг плазмиды pmaxGFP или мРНК-GFP. Трансфекцию проводили с помощью нуклеофектора 4D-Nucleofector System (Lonza), используя модуль X Unit, в кюветках объемом 100 мкл с помощью набора V4XP-3024 P3 Primary Cell 4D-Nucleofector™ Kit L 24 reactions в соответствии с инструкцией производителя. Клетки подвергали электропорации, используя два режима, рекомендованных производителем для нестимулированных лимфоцитов: «жесткий» режим FI-115 (High efficiency) и более мягкий EO-115 (High functionality). В качестве контроля использовали трансфекцию клеток без плазмиды и мРНК. К суспензии трансфицированных клеток добавляли 500 мкл полной ростовой среды, переносили в чашки Петри для адгезивных культур диаметром 6 см и инкубировали в 5 мл полной ростовой среды при температуре 37 °С во влажной атмосфере с 5% CO<sub>2</sub> в течение 24 ч. Оценка экспрессии GFP и жизнеспособности клеток проводили методом проточной цитометрии

трии в динамике на 1-е, 4-е, 5-е, 8-е и 13-е сутки после трансфекции. Для оценки жизнеспособности клетки окрашивали красителем DAPI в конечной концентрации 0,2 мкг/мл.

## Результаты и обсуждение

Оценка экспрессии плазмиды pmaxGFP и мРНК-GFP в культуре клеток НЕК293 показала их высокую эффективность: доля трансфицированных клеток составила 91±1% для pmaxGFP и 96±2% для мРНК-GFP, при этом доля жизнеспособных клеток составила 89±2% и 95±3% соответственно. Как можно видеть, и по доле клеток, экспрессирующих GFP, и по жизнеспособности, мРНК-GFP превосходит плазмиду. Однако медиана интенсивности флуоресценции (MFI) для pmaxGFP была в 22 раза выше, чем для мРНК-GFP.

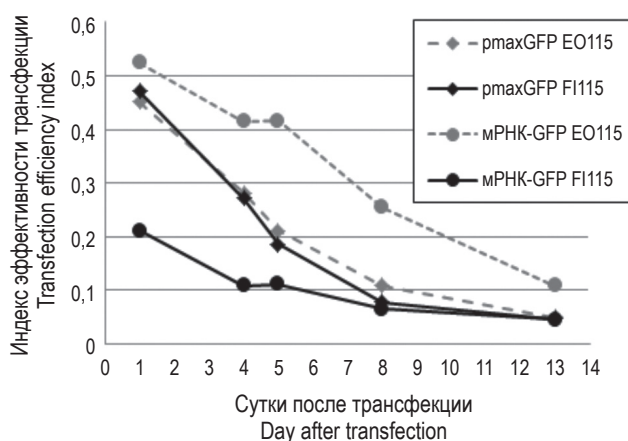
Исследование жизнеспособности клеток и экспрессии GFP-плазмиды и мРНК-GFP в первичной культуре МПК показало, что через сутки после трансфекции плазмидой pmaxGFP в режиме F115 доля клеток, экспрессирующих GFP, среди живых лимфоцитов была выше, чем во всех остальных условиях и составила 72±3%, а жизнеспособность – 79±1%. Экспрессия GFP в клетках, трансфицированных плазмидой, начала снижаться после 4-го дня, в то время как жизнеспособность клеток к 4-му дню упала в полтора раза. Далее оба показателя монотонно снижались, и к 13-м суткам их значения составляли 36±3% и 20±1% соответственно. Для мРНК-GFP наиболее оптимальным оказался режим трансфекции EO-115, способствующий

функциональной сохранности клеток. Через сутки после трансфекции доля GFP<sup>+</sup> клеток составила 66±3%, а жизнеспособность была сравнима с контролем и составляла 88±2%. Далее к 4-м и 5-м суткам доля клеток, экспрессирующих GFP (GFP<sup>+</sup> клеток) немного снизилась, а к 13-м суткам упала до 29±3%, при этом жизнеспособность клеток снижалась медленно и к 13-м суткам достигла 63±2%.

Для того чтобы сравнить долю жизнеспособных трансфицированных клеток для всех исследуемых условий в динамике мы ввели параметр – индекс эффективности трансфекции (ИЭТ). ИЭТ представляет собой произведение доли GFP<sup>+</sup> клеток и доли живых клеток. Значения ИЭТ в динамике для четырех исследуемых условий представлены на рисунке 1. Наибольший ИЭТ на протяжении 13 суток инкубации соответствовал мягкому режиму для мРНК-GFP, в то же время этот показатель оказался наименьшим при трансфекции мРНК-GFP в жестком режиме. ИЭТ для плазмиды как для жесткого, так и мягкого режимов трансфекции оказался одинаковым.

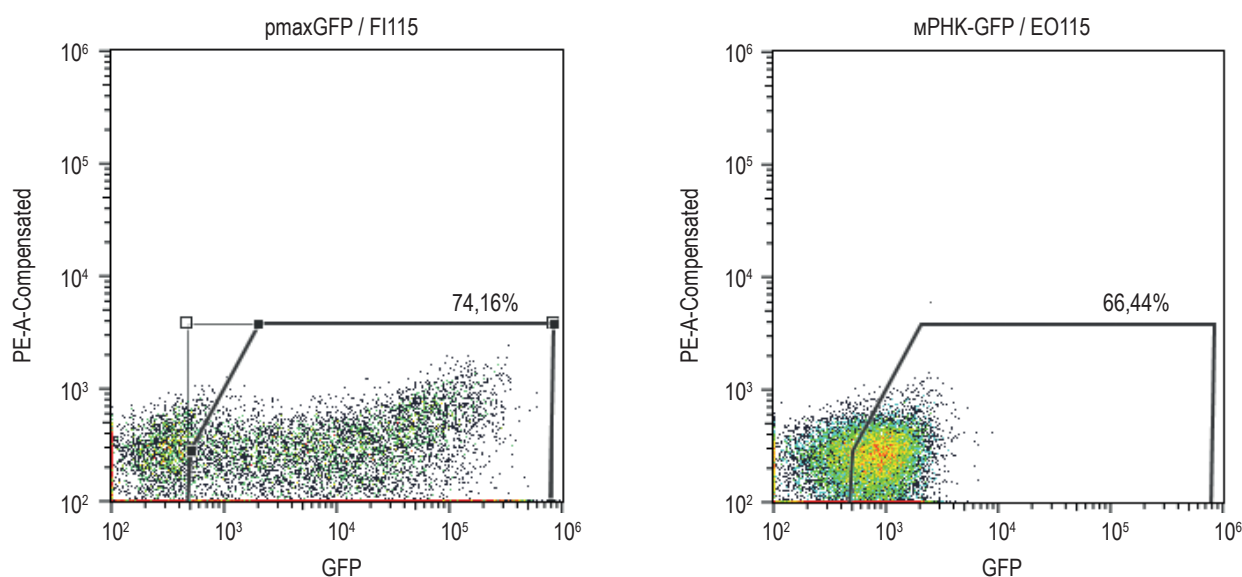
На рисунке 2 представлены данные проточной цитофлуориметрии – двухпараметрические диаграммы, отображающие долю GFP<sup>+</sup> клеток и интенсивность флуоресцентного сигнала для плазмиды (жесткий режим) и для мРНК (мягкий режим). Важно отметить, что медиана интенсивности флуоресценции (MedFI), отражающая накопление продукта GFP в клетках, для плазмиды значительно (в 12 раз) выше, чем для мРНК.

Результаты исследований, проведенных в разных клеточных системах – перевиваемой клеточной линии и первичной культуре мононуклеарных клеток, показали более высокую жизнеспособность клеток при использовании в качестве носителя генетического материала мРНК. При этом интенсивность флуоресценции, отражающая количество накопленного GFP в каждой клетке, значительно выше при использовании для трансфекции плазмиды, чем мРНК. Это, видимо, связано с тем, что плазмида, попав в ядро, нарабатывает значительно большее количество копий мРНК, с которых идет трансляция, чем фиксированное количество копий мРНК, попавшее в клетки при трансфекции. Однако, поскольку жизнеспособность клеток при использовании плазмиды для трансфекции падает гораздо быстрее, чем для мРНК, может оказаться, что в совокупности мРНК является более предпочтительным носителем генетической информации при получении живых клеток, экспрессирующих CAR. Кроме того, поскольку, согласно [8], период полужизни GFP составляет 26 ч, а наработка белка с трансфицированной мРНК, как видим в



**Рисунок 1. Динамика индекса эффективности трансфекции мононуклеаров периферической крови плазмидой pmaxGFP и мРНК-GFP при разных режимах трансфекции**

Figure 1. Dynamics of the index of efficiency of transfection of peripheral blood mononuclears by pmaxGFP plasmid and mRNA-GFP under different transfection regimes



**Рисунок 2. Экспрессия GFP в клетках мононуклеаров периферической крови при трансфекции плазмидой pmaxGFP и мРНК-GFP в оптимальных режимах**

Figure 2. Expression of GFP in peripheral blood mononuclear cells during transfection by pmaxGFP plasmid and mRNA-GFP in optimal modes

эксперименте, идет достаточно длительное время, то значит мРНК остается стабильной в живых трансфицированных клетках, по крайней мере в течение 2 недель. Необходимо проведение дальнейших исследований по сравнению плазмиды мРНК, кодирующих уже настоящий CAR.

## Заключение

Полученные результаты позволяют предположить, что использование мРНК для электропорации при получении CAR-T-клеток может оказаться более предпочтительным средством для производства CAR-T-продуктов.

## Список литературы / References

1. Боженко В.К., Шишкин А.М., Шкопоров А.Н., Я.Ю. Киселева, Кулинич Т.М., Большакова О.Б., Кудинова Е.А., Солодкий В.А. Исследование подавления роста опухоли, экспрессирующей раково-эмбриональный антиген, новым высокотехнологичным препаратом карплазмин (сАР-Т-терапия) у мышей линии Balb/c nude // Успехи молекулярной онкологии, 2023. Т. 10, № 1. С. 79-86. [Bozhenko V.K., Shishkin A.M., Shkoporov A.N., Kiseleva Y.Yu., Kulinich T.M., Bolshakova O.B., Kudinova E.A., Solodkiy V.A. Study of the suppression of a tumor growth expressing a carcinoembryonic antigen with a new high-tech drug carplasmin (CAR-T therapy) in Balb/c nude mice. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology*, 2023, Vol. 10, no. 1, pp. 79-86. (In Russ.)]
2. Bonifant C.L., Jackson H.J., Brentjens R.J., Curran K.J. Toxicity and management in CAR T-cell therapy. *Mol. Ther. Oncolytics*, 2016, Vol. 3, 16011. doi: 10.1038/mt.2016.11.
3. Bozza M., De Roia A., Correia M.P., Berger A., Tuch A., Schmidt A., Zörnig I., Jäger D., Schmidt P., Harbottle R.P. A nonviral, nonintegrating DNA nanovector platform for the safe, rapid, and persistent manufacture of recombinant T cells. *Sci. Adv.*, 2021, Vol. 7, no. 16, eabf1333. doi: 10.1126/sciadv.abf1333.
4. Bulcha J.T., Wang Y., Ma H., Tai P.W.L., Gao G. Viral vector platforms within the gene therapy landscape. *Sig. Transduct Target Ther.*, 2021, Vol. 6, no. 1, 53. doi: 10.1038/s41392-021-00487-6.
5. Chen W, Zhu Y, He J, Sun X. Path towards mRNA delivery for cancer immunotherapy from bench to bedside. *Theranostics*, 2024, Vol. 14, no. 1, pp. 96-115.
6. Chen Y.J., Abila B., Mostafa Kamel Y. CAR-T: What Is Next? *Cancers*, 2023, Vol. 15, no. 3, 663. doi: 10.3390/cancers15030663.
7. Cooper L.J., Ausubel L., Gutierrez M., Stephan S., Shakeley R., Olivares S., Serrano L.M., Burton L., Jensen M.C., Forman S.J., DiGiusto D.L. Manufacturing of gene-modified cytotoxic T lymphocytes for autologous cellular therapy for lymphoma. *Cytotherapy*, 2006, Vol. 8, no. 2, pp. 105-117.
8. Corish P., Tyler-Smith C. Attenuation of green fluorescent protein half-life in mammalian cells. *Protein Eng.*, 1999, Vol. 12, no. 12, pp. 1035-1040.

9. Garfall A.L., Cohen A.D., Susanibar-Adaniya S.P., Hwang W.T., Vogl D.T., Waxman A.J., Lacey S.F., Gonzalez V.E., Fraietta J.A., Gupta M., Kulikovskaya I., Tian L., Chen F., Koterba N., Bartoszek R.L., Patchin M., Xu R., Plesa G., Siegel D.L., Brennan A., Nelson A.M., Ferthio R., Cooney A., Shea K.M., Leskowitz R., Four M., Wilson W.V., Miao F., Lancaster E., Carreno B.M., Linette G.P., Hexner E.O., Young R.M., Bu D., Mansfield K.G., Brogdon J.L., June C.H., Milone M.C., Stadtmauer E.A. Anti-BCMA/CD19 CAR T cells with early immunomodulatory maintenance for multiple myeloma responding to initial or later-line therapy. *Blood Cancer Discov.*, 2023, Vol. 4, no. 2, pp. 118-133.
10. Ghilardi G., Fraietta J.A., Gerson J.N., van Deerlin V.M., Morrisette J.J.D., Caponetti G.C., Paruzzo L., Harris J.C., Chong E.A., Susanibar Adaniya S.P., Svoboda J., Nasta S.D., Ugwuanyi O.H., Landsburg D.J., Fardella E., Waxman A.J., Chong E.R., Patel V., Pajarillo R., Kulikovskaya I., Lieberman D.B., Cohen A.D., Levine B.L., Stadtmauer E.A., Frey N.V., Vogl D.T., Hexner E.O., Barta S.K., Porter D.L., Garfall A.L., Schuster S.J., June C.H., Ruella M. T cell lymphoma and secondary primary malignancy risk after commercial CAR T cell therapy. *Nat Med.*, 2024, Vol. 30, no. 4, pp. 984-989.
11. Kenoosh H.A., Pallathadka H., HJazi A., Al-Dhalimy A.M.B., Zearah S.A., Ghildiyal P., Al-Mashhadani Z.I., Mustafa Y.F., Hizam M.M., Elawady A. Recent advances in mRNA-based vaccine for cancer therapy; bench to bedside. *Cell Biochem. Funct.*, 2024, Vol. 42, no. 2, e3954. doi: 10.1002/cbf.3954.
12. Koppu V., Polaju D., Puvvala B., Madineni K., Balaji S., Sheela C.M.P., Manchikanti S.S.C., Moon S.M. Current Perspectives and Future Prospects of mRNA Vaccines against Viral Diseases: A Brief Review. *Int. J. Mol. Cell. Med.*, 2022, Vol. 11, no. 3, pp. 260-272.
13. Krug C., Wiesinger M., Abken H., Schuler-Thurner B., Schuler G., Dörrie J., Schaft N. A GMP-compliant protocol to expand and transfect cancer patient T cells with mRNA encoding a tumor-specific chimeric antigen receptor. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2014, Vol. 63, no. 10, pp. 999-1008.
14. Labbé R.P., Vessillier S., Rafiq Q.A. Lentiviral vectors for T cell engineering: clinical applications, bioprocessing and future perspectives. *Viruses*, 2021, Vol. 13, no. 8, 1528. doi: 10.3390/v13081528.
15. Liu C., Shi Q., Huang X., Koo S., Kong N., Tao W. mRNA-based cancer therapeutics. *Nat. Rev. Cancer*, 2023, Vol. 23, no. 8, pp. 526-543.
16. Qin S., Tang S., Chen Y., Chen K., Fan N., Xiao W., Zheng Q., Li G., Teng Y., Wu M., Song X. mRNA-based therapeutics: powerful and versatile tools to combat diseases. *Signal Transduct. Target Ther.*, 2022, Vol. 7, no. 1, 166. doi: 10.1038/s41392-022-01007-w.
17. Sayadmanesh A., Yekehfallah V., Valizadeh A., Abedelahi A., Shafaei H., Shانهbandi D., Basiri M., Baradaran . Strategies for modifying the chimeric antigen receptor (CAR) to improve safety and reduce toxicity in CAR T cell therapy for cancer. *Int. Immunopharmacol.*, 2023, Vol. 125, Pt A, 111093. doi: 10.1016/j.intimp.2023.111093.
18. Wang H., Tang L., Kong Y., Liu W., Zhu X., You Y. Strategies for reducing toxicity and enhancing efficacy of chimeric antigen receptor T cell therapy in hematological malignancies. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, Vol. 24, no. 11, 9115. doi: 10.3390/ijms24119115.
19. Zhang Z., Qiu S., Zhang X., Chen W. Optimized DNA electroporation for primary human T cell engineering. *BMC Biotechnol.*, 2018, Vol. 18, no. 1, 4. doi: 10.1186/s12896-018-0419-0.

---

**Авторы:**

**Киселева Я.Ю.** — к.м.н., научный сотрудник лаборатории иммунологии и онкоцитологии ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия  
**Шишкин А.М.** — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии и онкоцитологии ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия  
**Кулинич Т.М.** — к.м.н., заведующая лабораторией иммунологии и онкоцитологии ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия  
**Боженко В.К.** — д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий научно-исследовательским отделом молекулярной биологии и экспериментальной терапии опухолей ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Authors:**

**Kiseleva Ya. Yu.**, PhD (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Immunology and Oncocytology, Russian Research Center of Roentgenoradiology, Moscow, Russian Federation  
**Shishkin A.M.**, PhD (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Immunology and Oncocytology, Russian Research Center of Roentgenoradiology, Moscow, Russian Federation  
**Kulinich T.M.**, PhD (Medicine), Head, Laboratory of Immunology and Oncocytology, Russian Research Center of Roentgenoradiology, Moscow, Russian Federation  
**Bozhenko V.K.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Honored Doctor of Russian Federation, Head, Department of Molecular Biology and Experimental Tumor Therapy, Russian Research Center of Roentgenoradiology, Moscow, Russian Federation

---

Поступила 31.03.2024  
Отправлена на доработку 04.04.2024  
Принята к печати 02.05.2024

Received 31.03.2024  
Revision received 04.04.2024  
Accepted 02.05.2024

## ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ УЗЛОВОЙ ПОЧЕСУХИ

Шестакова Н.А., Демина Д.В., Леонова М.И.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»,  
г. Новосибирск, Россия

**Резюме.** Пчесуха является редким хроническим рецидивирующим полиэтиологичным заболеванием кожи, характеризующимся выраженным зудом, вследствие которого формируются кожные элементы, такие как папуло-везикулы, папулы, узлы и бляшки. Заболевание зачастую с трудом поддается стандартной терапии, больные годами страдают изнурительными симптомами. В статье представлен клинический случай пациентки, которая страдала узловой пчесухой более 20 лет с ухудшением в последние 4 года после перенесенной нетяжелой инфекции COVID-19, когда заболевание приобрело непрерывно-рецидивирующий характер. Средства традиционной терапии были практически неэффективны. При поступлении в аллергологическое отделение клиники иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» г. Новосибирска в апреле 2024 г. высыпания были распространенными, выраженный кожный зуд нарушал сон, значительно снизилось качество жизни больной. 16.04.2024 инициирована ГИБТ препаратом дупилумаб в начальной дозе, согласно инструкции, 600 мг, далее по 300 мг каждые 2 недели. Уже после первого введения препарата отмечена значимая положительная динамика в виде уменьшения зуда, быстрой регрессии высыпаний, кожа больной практически полностью очистилась к 4-й инъекции. К моменту написания статья кожа остается чистой, зуда нет, нормализовался сон. Пациентка продолжает пользоваться эмолентами, принимать антигистаминные препараты второго поколения. Эффективность терапии дупилумабом, блокирующим передачу сигналов IL-4 и IL-13 путем специфического связывания с IL-4R $\alpha$ -субъединицей, общей для рецепторных комплексов IL-4 и IL-13, обусловлена тем, что ведущим в патогенезе хронического зуда при узловой пчесухе является нарушение нейроиммунной регуляции в коже. IL-4 и IL-13 считаются важными зудогенными цитокинами Th2-клеток, которые увеличивают экспрессию IL-31R и других рецепторов, связанных с зудом, усиливают нейрональную активацию в воспаленной коже, передавая сигналы близлежащим эфферентным нейронам и центральной нервной системе, инициируя ощущение зуда, формируя порочный круг «зуд-расчесывание», усиливают сенсibilлизацию гистамин-независимых сенсорных нейронов к пруритогенам, стимулируют пролиферацию фибробластов, миграцию и выработку профиброзных факторов. Поскольку основной целью лечения узловой пчесухи является блокирование порочного круга «зуд-расчесывание», способствующее заживлению узелков, терапия дупилумабом приводит к ремиссии заболевания, нормализуя взаимодействие иммунной и нервной систем в коже. В лечении взрослых больных с узловой пчесухой дупилумаб в России одобрен не так давно – чуть более

### Адрес для переписки:

Шестакова Наталья Алексеевна  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт  
фундаментальной и клинической иммунологии»  
630099, Россия, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14.  
Тел.: 8 (383) 222-26-74.  
Тел./факс: 8 (383) 222-70-28.  
E-mail: barsk@rambler.ru

### Address for correspondence:

Natalia A. Shestakova  
Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology  
14 Yadrintsevskaya St  
Novosibirsk  
630099 Russian Federation  
Phone: +7 (383) 222-26-74.  
Phone/fax: +7 (383) 222-70-28.  
E-mail: barsk@rambler.ru

### Образец цитирования:

Н.А. Шестакова, Д.В. Демина, М.И. Леонова  
«Таргетная терапия в лечении узловой пчесухи»  
// Медицинская иммунология, 2026. Т. 28, № 1.  
С. 193-199. doi: 10.15789/1563-0625-TTI-3185  
© Шестакова Н.А. и соавт., 2026  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### For citation:

N.A. Shestakova, D.V. Demina, M.I. Leonova “Targeted  
therapy in the treatment of nodular prurigo”, *Medical  
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2026,  
Vol. 28, no. 1, pp. 193-199.  
doi: 10.15789/1563-0625-TTI-3185  
© Shestakova N.A. et al., 2026  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License  
DOI: 10.15789/1563-0625-TTI-3185

года – и уже показал свою высокую эффективность. Представленный случай демонстрирует возможности применения современных методов иммунотерапии в лечении дерматологических заболеваний с торпидным течением.

*Ключевые слова:* таргетная терапия, дупилумаб, почесуха, хронический зуд, патогенез почесухи, биологическая терапия

## TARGETED THERAPY IN THE TREATMENT OF NODULAR PRURIGO

Shestakova N.A., Demina D.V., Leonova M.I.

*Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation*

**Abstract.** Pruritus is a rare chronic recurrent polyetiological skin disease characterized by severe itching, resulting in development of skin elements such as papulo-vesicles, papules, nodules and plaques. The disease is often difficult to treat with standard therapy, and patients experience debilitating symptoms for years. The article presents a clinical case of a patient who suffered from nodular pruritus for more than 20 years, which worsened over last 4 years after suffering from a mild COVID-19 infection, when the disease became continuously recurrent. Conventional treatment was virtually ineffective. Skin rashes became widespread upon admission to Clinic of Immunopathology at the Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology (Novosibirsk) in April 2024, severe itching disrupted sleep, thus significantly reducing the quality of life. On 04/16/2024, immunotherapy was initiated with dupilumab at initial dose of 600 mg, according to the instructions, followed by 300 mg every 2 weeks. After the first administration of the drug, significant positive dynamics was noted, i.e., decrease in itching, rapid regression of rashes, and the patient's skin was almost completely cleansed by the 4<sup>th</sup> injection. At the present time, the skin remains clean, there is no itching, and sleep has returned to normal. The patient continues to apply emollients and takes second-generation antihistamine drugs. The efficiency of dupilumab therapy, which blocks IL-4 and IL-13 signaling by specifically binding to IL-4R $\alpha$ , a subunit common to IL-4 and IL-13 receptor complexes, is due to modulation of neuroimmune regulation in the skin which underlies pathogenesis of chronic itching in nodular pruritus. IL-4 and IL-13 are considered important cytokines of Th2 cells, which increase the expression of IL-31R and other pruritus-related receptors, enhance neuronal activation in inflamed skin, transmitting signals to nearby efferent neurons and the central nervous system, thus causing itching. A vicious cycle of itch-scratching is formed, with enhanced sensitization of histamine-independent sensory neurons to pruritogens, enhanced fibroblast proliferation, migration, and production of profibrous factors. Since the main goal of treating nodular pruritus is to block the vicious cycle of itching and scratching, and promote nodular healing, dupilumab therapy leads to remission of the disease, normalizing the interaction of immune and nervous systems in the skin. When treating adult patients with nodular pruritus, dupilumab was recently approved in Russia (just a year ago), and has already shown its high efficiency. The presented case demonstrates the opportunities of modern immunotherapy methods in treatment of dermatological diseases with sluggish clinical course.

*Keywords:* targeted therapy, dupilumab, prurigo, chronic pruritus, prurigo pathogenesis, biological therapy

### Введение

Почесуха – редкое хроническое рецидивирующее полиэтиологическое заболевание кожи, первичными морфологическими кожными элементами которого являются папуло-везикулы, папулы, узлы и бляшки, появление которых обусловлено и сопровождается выраженным зудом. Отдельно выделяют узловатую почесуху (УП), проявляющуюся шаровидными плотными папулами и узлами, локализующимися симметрично на коже разгибательных поверхностей конечностей и туловища. Большинство поражений при

УП имеют диаметр от нескольких миллиметров до 2 см, часто узелки сопровождаются эксфолиациями и корки. Кожа между узелками чаще нормальная, но может быть ксеротичной, утолщенной или иметь признаки поствоспалительных пигментных изменений [1, 10].

Анализ распространенности этого заболевания в России не ведется, в США по последним данным распространенность УП составила 0,19%. Кроме того, установлено, что заболеваемость растет с возрастом.

Считается, что развитие почесухи является результатом кожной реакции, вызванной пост-

янным зудом с формированием порочного круга «зуд-расчесывание». До настоящего времени все патогенетические механизмы до конца не изучены, однако существующие исследования показывают, что нарушения взаимодействия между иммунными и нервными клетками являются ключевыми в этом процессе. Предполагается, что причиной зуда могут быть различные заболевания кожи, внутренних органов, инфекционные, паразитарные, неврологические или психические заболевания. Показано, что больные почесухой, по сравнению с теми, кто не имел данного заболевания, имеют большее число сопутствующих заболеваний, причем на первом месте стоит депрессия, на втором – сахарный диабет 2-го типа. Среди других распространенных сопутствующих заболеваний у таких пациентов чаще выявлялись хроническая болезнь почек, ХОБЛ, застойная сердечная недостаточность, атопический дерматит, ВИЧ, хронический гепатит С. Предполагается, что сопутствующие заболевания способствуют нарушению иммунной регуляции. Хронический зуд при данном заболевании является мучительным и значительно ухудшает качество жизни, в то время как эффективность терапии у большинства пациентов низкая [2, 5, 6, 10, 14, 16].

## Материалы и методы

Проанализирован результат применения генно-инженерного биологического препарата (ГИБП) дупилумаб у 1 пациента с УП.

### Описание клинического случая

Пациентка К., 1943 года рождения, считает себя больной с 2002 г., когда на фоне сильного стресса появился интенсивный кожный зуд, распространенные высыпания на туловище и конечностях. Больная была госпитализирована в городскую дерматологический стационар, где впервые выставлен диагноз УП. В стационаре проводилось местное лечение кремом мометазон, перманганатом калия, системное – хлоропираминем внутрь и кальция хлоридом внутривенно, УФО. Выписана с незначительным положительным эффектом. После выписки применяла эмоленты, топические ГКС, антигистаминные препараты. Ежегодно в летнее время получала санаторно-курортное лечение, после которого отмечались ремиссии сначала около 1 месяца, с каждым годом длительность ремиссии увеличивалась, с 2017 г. наступил стойкий регресс симптомов. Однако с 2020 г., после перенесенной нетяжелой инфекции COVID-19, возник рецидив кожного зуда, высыпаний, заболевание приобрело непрерывно-рецидивирующий характер. Эффективность традиционной терапии эмолентами, топическими ГКС, включая препараты очень высокой активности (клобетазола пропионат), антигистаминными препаратами второго

поколения (цетиризин, левоцетиризин), седативными и противотревожными препаратами (алимемазина тартрат) была недостаточная, эпизоды улучшения – кратковременные. Интенсивный кожный зуд беспокоил преимущественно в ночное время, нарушая сон, значительно снизилось качество жизни. Больная отмечала, что кожный зуд усиливали препараты железа, назначаемые по поводу железодефицитной анемии, препараты кальция и витамина D<sub>3</sub>, рекомендуемые в связи остеопорозом, в связи с чем прекратила их прием. Усиление кожного зуда также вызывали погрешности в диете.

Пациентка имеет отягощенный аллергологический анамнез в виде инсектной аллергии на укусы комаров и мошек, проявляющейся крапивницей и лекарственной аллергии на витамины группы В, также проявляющейся крапивницей. Обращает на себя внимание отягощенная наследственность по данному заболеванию: мать после 80 лет также страдала почесухой.

Из хронических заболеваний имеет сахарный диабет 2-го типа (на пероральной сахароснижающей терапии вилдаглиптином), гипертоническую болезнь 2, риск 3, ХСН 1А (получает лерканидипин/эналаприл 10/10 мг, метопролол 25 мг), аутоиммунный тиреоидит, эутиреоз (на фоне заместительной терапии левотироксина натрия 125 мг в сутки), железодефицитную анемию легкой степени тяжести, деформирующий остеоартроз, постменопаузальный остеопороз. В анамнезе выявлялся описторхоз, который был пролечен празиквантелом в 2010 г., при повторных обследованиях паразиты не обнаруживались. В детстве имели место частые пневмонии.

Операций в анамнезе не было. Не курит, злоупотребление алкоголем и употребление наркотических препаратов отрицает.

Профессиональный анамнез: работала 37 лет на заводе, где периодически контактировала с марганцем, оловом, тяжелыми металлами.

При поступлении в аллергологическое отделение клиники иммунопатологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» г. Новосибирска 12.04.2024 на коже туловища, ягодиц, разгибательных поверхностях верхних и нижних конечностей выявлялись множественные плотные узелки размером до 1 см, некоторые с пузырьком на вершине, кровянистые корочки, эксфолиации с нанесенным на них фулорцином.

В связи с неэффективностью стандартной терапии, тяжестью симптомов, непрерывно-рецидивирующим течением заболевания, значимым снижением качества жизни 16.04.2024 инициирована ГИБТ препаратом дупилумаб в начальной дозе, согласно инструкции, 600 мг, далее по 300 мг каждые 2 недели. Уже после первого вве-

дения препарата отмечена значимая положительная динамика в виде уменьшения зуда, быстрой регрессии высыпаний (рис. 1, 2), кожа пациентки практически полностью очистилась к 4 инъекции (рис. 3).

К настоящему времени больная получила 18 инъекций ГИБП. Кроме того, продолжает постоянно использовать эмоленты, левосетиризин 5 мг в сутки. Кожные высыпания не рецидивируют, легкий зуд беспокоит только на фоне стресса.



**Рисунок 1. WI-NRS – показатель тяжести зуда**

Примечание. Пациент оценивает интенсивность зуда, используя 11-балльную шкалу от 0 (нет зуда) до 10 (самый сильный зуд, который только можно вообразить). Более высокие баллы указывали на большую тяжесть [19].

Figure 1. WI-NRS is an indicator of the severity of itching

Note. The patient evaluates the intensity of itching using an 11-point scale from 0 (no itching) to 10 (the most intense itch imaginable). Higher scores indicated greater severity [19].



**Рисунок 2. IGA CPG-S – инструмент, используемый для оценки общего количества и толщины поражений УП в определенный момент времени, определяемый врачом.**

Примечание. Состоит из 5-балльной шкалы. Более высокие баллы указывают на тяжелую УП [19].

Figure 2. IGA CPG-S is a tool used to assess the total number and thickness of UE lesions at a certain point in time, determined by a doctor

Note. It consists of a 5-point scale, higher scores indicate severe nodular pruritus [19].



**Рисунок 3. Регресс высыпаний в процессе терапии дупилумабом**  
Примечание. А, Б – после 1 инъекции. В, Г – после 2 инъекций. Д, Е – после 5 инъекций.

Figure 3. Regression of rashes during dupilumab therapy  
Note. A-B, after 1 injection. C-D, after 2 injections. E-F, after 5 injections.

## Результаты

На момент написания статьи терапия дупилумабом продолжается. В результате терапии удалось достичь полного регресса высыпаний, практически полного устранения зуда, качество жизни пациентки значительно повысилось. Отмечается хорошая переносимость лечения, местных и системных побочных реакций не отмечается.

## Обсуждение

Зуд является основной характеристикой почесухи, он может быть постоянным, спорадическим или внезапным, является выраженным, значимо нарушая качество жизни пациентов [15].

При сохранении зуда более 6 недель он считается хроническим. Современные исследования показывают, что в патогенезе хронического зуда при этом заболевании играет роль нарушение нейроиммунной регуляции в коже. В дерме пораженных УП выявляются концентрированные инфильтраты, состоящие из большого числа Т-лимфоцитов, тучных клеток и эозинофилов, медиаторы которых, таких как IL-31, гистамин, простагландины, эозинофильный катионный белок, триптаза и нейропептиды вызывают выраженную воспалительную реакцию и сильный зуд [17]. Среди медиаторов эозинофилов особенно значимыми считаются эозинофильный катионный белок и нейротоксин эозинофильного происхождения, вызывающие нейроток-

сический эффект [7]. Ключевым цитокином в нейроиммунном взаимодействии, связывающим Т2-воспаление и сенсорные нейроны, является IL-31. Ощущение зуда передается посредством взаимодействия IL-31, синтезируемого как активированными Т-хелперами 2-го типа (Th2), так и дермальными клетками, с его рецептором (IL-31R), экспрессируемым как на сенсорных нервах кожи, так и на кератиноцитах, тучных клетках, эозинофилах, базофилах и моноцитах.

Наряду с IL-31 важными зудогенными цитокинами Th2-клеток считаются IL-4 и IL-13. Они увеличивают экспрессию IL-31R и других рецепторов, связанных с зудом, усиливают нейрональную активацию в воспаленной коже, передавая сигналы близлежащим эфферентным нейронам и центральной нервной системе, инициируя ощущение зуда, которое формирует порочный круг «зуд-расчесывание», а также усиливают сенсибилизацию гистамин-независимых сенсорных нейронов к пруритогенам [12, 13, 16, 18]. IL-4 и IL-13, кроме того, стимулируют пролиферацию фибробластов, миграцию и выработку профиброзных факторов, таких как TGF- $\beta$ , коллаген, периостин и другие белки внеклеточного матрикса. Этот процесс способствует характерному для УП фиброзу кожи [4, 11]. В результате постоянного механического повреждения кожи при расчесывании в строуме у больных УП наблюдается разрастание нервных волокон, обусловленное повышением экспрессии фактора роста нервов (NGF), субстанции P в кератиноцитах, и рецептора NGF [13].

Основная цель лечения УП – нарушить порочный круг «зуд-расчесывание», снизить уровень зуда, для того чтобы способствовать заживлению узелков. Современная терапия УП строится на комплексном подходе, включая уход за кожей, использования эмоленгов, кремов, содержащих кортикостероиды или ингибиторы кальциневрина, аналоги активного метаболита природного витамина D<sub>3</sub>, антигистаминные препараты

второго поколения, системные ГКС, иммунодепрессанты, препараты моноклональных антител и фототерапию. При подборе лечения каждому больному требуется персонализированный подход, учитывающий тяжесть течения заболевания, возраст пациента, сопутствующие заболевания и риски развития побочных эффектов терапии. Чаще применяют сочетание системного и местного лечения [2, 18]. Известная торпидность УП к проводимой терапии [1, 8] способствовала поиску новых подходов в лечении.

Среди таргетных препаратов, вмешивающихся непосредственно в Т2-воспаление, являющимся одним из ведущих в патогенезе УП, особое место занимает препарат дупилумаб – рекомбинантное человеческое моноклональное антитело (IgG4), которое блокирует передачу сигналов IL-4 и IL-13 путем специфического связывания с IL-4R $\alpha$ -субъединицей, общей для рецепторных комплексов IL-4 и IL-13. Дупилумаб блокирует передачу сигналов IL-4 через рецепторы I типа (IL-4R $\alpha$ / $\gamma$ c) и общую передачу сигналов IL-4 и IL-13 через рецепторы II типа (IL-4R $\alpha$ /IL-13R $\alpha$ ) [3, 9]. Таким образом нарушается один из основных механизмов в патогенезе заболевания, прерывая порочный круг «зуд-расчесывание».

В лечении взрослых больных с УП в России дупилумаб одобрен не так давно – с 19 апреля 2023 г. (источник: Государственный реестр лекарственных средств (<https://grls.rosminzdrav.ru>)), показав высокую эффективность в устранении основных симптомов заболевания и хорошую переносимость.

В описанном клиническом примере уже с первых инъекций препарата был отмечен значительный положительный эффект с быстрой регрессией всех симптомов, нормализацией сна и повышением качества жизни больной.

Представленный случай демонстрирует возможности применения современных методов иммунотерапии в лечении дерматологических заболеваний с торпидным течением.

## Список литературы / References

1. Задюченко Е.В., Ключникова Д.Е., Звездина И.В., Денисова Е.В. Особенности диагностики и лечения узловой почесухи Гайда // Клиническая дерматология и венерология, 2022. Т. 21, № 5. С. 656-662. [Zadionchenko E.V., Klyuchnikova D.E., Zvezdina I.V., Denisova E.V. Special aspects of prurigo nodularis diagnosis and treatment. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*, 2022, Vol. 21, no. 5, pp. 656-662. (In Russ.)]
2. Почесуха: клинические рекомендации. М., 2020. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.rodv.ru/klinicheskie-rekomendacii/> (дата обращения: 20.11.2024). [Pruritus. Clinical guidelines. Moscow, 2020. [Electronic resource]. Available at: <https://www.rodv.ru/klinicheskie-rekomendacii/> (date of access: November 20, 2024)].
3. Chiricozzi A., Maurelli M., Gori N., Argenziano G., De Simone C., Calabrese G., Girolomoni G., Peris K. Dupilumab improves clinical manifestations, symptoms, and quality of life in adult patients with chronic nodular prurigo. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2020, Vol. 83, no. 1, pp. 39-45
4. Conrad C., Schlapbach C. Prurigo nodularis forecast: Light type 2 inflammation with high chances of fibrosis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2024, Vol. 153, no. 1, pp. 93-94.

5. Huang A.H., Williams K.A., Kwatra S.G. Prurigo nodularis: Epidemiology and clinical features. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2020, Vol. 83, no. 6, pp. 1559-1565.
6. Joel M.Z., Hydol-Smith J., Kambala A., Cornman H.L., Kwatra S.G. Prevalence and comorbidity burden of prurigo nodularis in United States adults enrolled in the All of Us research program. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2023, Vol. 89, no. 5, pp. 1056-1058.
7. Johansson O., Liang Y., Marcusson J.A., Reimert C.M. Eosinophil cationic protein- and eosinophil-derived neurotoxin/eosinophil protein X-immunoreactive eosinophils in prurigo nodularis. *Arch. Dermatol. Res.*, 2000, Vol. 292, pp. 371-378.
8. Jørgensen K. M., Egeberg A., Gislason G. H., Skov L., Thyssen J.P. Anxiety, depression and suicide in patients with prurigo nodularis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2017, Vol. 31, no. 2, pp. e106-e107.
9. Kolkhir P., Akdis C.A., Akdis M., Bachert C., Bieber T., Canonica G.W., Guttman-Yassky E., Metz M., Mullol J., Palomares O., Renz H., Ständer S., Zuberbier T., Maurer M. Type 2 chronic inflammatory diseases: Targets, therapies and unmet needs. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2023, Vol. 22, no. 9, pp. 743-767.
10. Kwatra S.G. Breaking the Itch-Scratch Cycle in Prurigo Nodularis. *N. Engl. J. Med.*, 2020, Vol. 382, no. 8, pp. 757-758.
11. Nguyen J.K., Austin E., Huang A., Mamalis A., Jagdeo J. The IL-4/IL-13 axis in skin fibrosis and scarring: Mechanistic concepts and therapeutic targets. *Arch. Dermatol. Res.*, 2020, Vol. 312, no. 2, pp. 81-92.
12. Park K., Mori T., Nakamura M., Tokura Y. Increased expression of mRNAs for IL-4, IL-17, IL-22 and IL-31 in skin lesions of subacute and chronic forms of prurigo. *Eur. J. Dermatol.*, 2011, Vol. 21, pp. 135-136.
13. Parthasarathy V., Cravero K., Deng J., Sun Z., Engle S.M., Auxier A.N., Hahn N., Sims J.T., Okragly A.J., Alphonse M.P., Kwatra S.G. Circulating plasma IL-13 and periostin are dysregulated type 2 inflammatory biomarkers in prurigo nodularis: A cluster analysis. *Front. Med.*, 2022, Vol. 9, 1011142. doi: 10.3389/fmed.2022.1011142.
14. Schuhknecht B., Marziniak M., Wissel A., Phan N.Q., Pappai D., Dangelmaier J., Metze D., Stander S. Reduced intraepidermal nerve fibre density in lesional and nonlesional prurigo nodularis skin as a potential sign of subclinical cutaneous neuropathy. *Br. J. Dermatol.*, 2011, Vol. 165, no. 1, pp. 85-91.
15. Stander S., Zeidler C., Riepe C., Steinke S., Fritz F., Bruland P., Soto-Rey I., Storck M., Agner T., Augustin M., Blome C., Dalgard F., Evers A.W., Garcovich S., Gonçalo M., Lambert J., Legat F.J., Leslie T., Misery L., Raap U., Reich A., Şavk E., Streit M., Serra-Baldrich E., Szepietowski J., Wallengren J., Weisshaar E., Dugas M. European EADV network on assessment of severity and burden of Pruritus (PruNet): First meeting on outcome tools. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2016, Vol. 30, no. 7, pp. 1144-1147.
16. Sutaria N., Adawi W., Goldberg R., Roh Y.S., Choi J., Kwatra S.G. Itch: Pathogenesis and treatment. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2022, Vol. 86, no. 1, pp. 17-34.
17. Williams K.A., Huang A.H., Belzberg M., Kwatra S.G. Prurigo nodularis: Pathogenesis and management. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2020, Vol. 83, no. 6, pp. 1567-1575.
18. Yook H.J., Lee J.H. Prurigo nodularis: pathogenesis and the horizon of potential therapeutics. *Int. J. Mol. Sci.*, 2024, Vol. 25, no. 10, 5164. doi: 10.3390/ijms25105164.
19. Yosipovitch G., Mollanazar N., Ständer S., Kwatra S.G., Kim B.S., Laws E., Mannent L.P., Amin N., Akinlade B., Staudinger H.W., Patel N., Yancopoulos G.D., Weinreich D.M., Wang S., Shi G., Bansal A., O'Malley J.T. Dupilumab in patients with prurigo nodularis: two randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Nat. Med.*, 2023, Vol. 29, no. 5, pp. 1180-1190. doi: 10.1038/s41591-023-02320-9.

**Авторы:**

**Шестакова Н.А.** — к.м.н., врач — аллерголог-иммунолог аллергологического отделения клиники иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

**Демина Д.В.** — к.м.н., заведующая аллергологическим отделением клиники иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

**Леонова М.И.** — врач — аллерголог-иммунолог аллергологического отделения клиники иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

**Authors:**

**Shestakova N.A.**, PhD (Medicine), Allergologist-Immunologist, Department of Allergy, Clinic of Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

**Demina D.V.**, PhD (Medicine), Head, Department of Allergy, Clinic of Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

**Leonova M.I.**, Allergologist-Immunologist, Department of Allergy, Clinic of Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Поступила 03.02.2025  
Отправлена на доработку 02.03.2025  
Принята к печати 23.03.2025

Received 03.02.2025  
Revision received 02.03.2025  
Accepted 23.03.2025

# ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Статьи представляются в редакцию через систему электронного издательства (<http://mimmun.ru>) в соответствии с требованиями журнала «Медицинская иммунология» и «Инструкцией по подготовке и отправке статьи», представленной на сайте.

**С 2016 г. в журнале публикуются статьи на русском и на английском языках.**

В журнал принимаются следующие виды публикаций:

## Оригинальная статья

Статья должна описывать результаты законченного исследования. Допускается объем статьи до 20 машинописных страниц, включая рисунки, таблицы. Статья должна содержать: 1) введение; 2) материалы и методы; 3) результаты исследований; 4) обсуждение результатов; 5) благодарности.

- **Введение** содержит обоснование цели и задач проведенного исследования.
- **Материалы и методы** могут излагаться в виде отдельных фрагментов с короткими подзаголовками. Все нетрадиционные модификации методов должны быть описаны с достаточной степенью подробности. Для всех используемых в работе реактивов, животных, клеточных культур и т. д. необходимо точно указывать производителей и/или источники получения (с названиями страны, фирмы, института).
- **Результаты** описываются в логической последовательности в виде отдельных фрагментов, разделенных подзаголовками, без элементов обсуждения, без повторения методических подробностей, без дублирования цифровых данных, приведенных в таблицах и рисунках.
- В **обсуждении** проводится детальный анализ полученных данных в сопоставлении с данными литературы, что служит обоснованием выводов и заключений авторов.
- Раздел **«Благодарности»** не является обязательным, но крайне желателен. В этом разделе авторы могут выразить признательность организации, субсидировавшей проведение исследований, коллегам, консультировавшим работу в процессе ее выполнения и/или написания, а также техническому персоналу за помощь в выполнении исследований. Благодарности за предоставление специфических реактивов или оборудования, как правило, помещаются в разделе «Материалы и методы».

## Краткие сообщения

Журнал публикует небольшие по объему статьи, которые имеют безусловную новизну и значимость. Эти статьи проходят ускоренное рецензирование и публикуются в короткие сроки. Общий объем краткого сообщения ограничен 8 машинописными страницами, количество рисунков и/или таблиц не может быть более 3, а список использованных литературных источников не должен превышать 15. Титульный лист оформляется, как описано выше.

Разделы краткого сообщения аналогичны вышеописанным разделам оригинальной статьи, но не выделяются заголовками и подзаголовками, результаты могут быть изложены вместе с обсуждением.

## Обзорные статьи и лекции

Обзорные статьи и лекции в основном заказываются редакцией или могут быть рекомендованы одним из членов редколлегии. Более подробную информацию о правилах оформления этих статей можно узнать в редакции

## Библиографические стандарты описания цитируемых публикаций

### Описание статьи из журнала:

Варюшина Е.А., Александров Г.В., Сазонова Т.А., Симбирцев А.С. Изучение влияния местного применения рекомбинантного человеческого интерлейкина-1 $\beta$  на репарацию язвенных повреждений слизистой оболочки желудка // Цитокины и воспаление, 2012. Т. 11, № 1. С. 64-69. [Varyushina E.A., Alexandrov G.V., Sazonova T.A., Simbirtsev A.S. Study of the effect of local application of recombinant human interleukin-1 $\beta$  in the repair of ulcerative lesions of gastric mucosa. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*, 2012, Vol. 11, no. 1, pp. 64-69. (In Russ.)]

### Описание статьи из книги (монографии):

Соколова Г.Н., Потапова В.Б. Клинико-патогенетические аспекты язвенной болезни желудка. М.: Анахарсис, 2009. 328 с. [Sokolova G.N., Potapova V.B. Clinical and pathogenetic aspects of gastric ulcer. Moscow: Anacharsis, 2009. 328 p.]

### Примеры правильного оформления англоязычных ссылок:

Wells S.M., Kantor A.B., Stall A.M. CD43(S7) expression identifies peripheral B-cell subsets. *J. Immunol.*, 1994, Vol. 153, no. 12, pp. 5503-5515.

Goodman J.W., Parslow T.G. Immunoglobulin proteins. Basic and Clinical Immunology. Ed. Stites D.P., Terr A.I., Parslow T.G., Appleton and Lange, 1994, pp. 66-79.

Ссылки на литературные источники в тексте статьи, в рисунках и таблицах обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках [1, 2, 3,...]. не допускаются ссылки на диссертации, авторефераты диссертаций, публикации в сборниках, методические документы местного уровня. Количество источников не ограничено. В каждой ссылке приводятся все авторы работы. Неопубликованные статьи в список не включаются.

## Обозначения, сокращения и единицы измерения

Для сложных терминов или названий, наиболее часто используемых в тексте статьи, можно ввести (в круглых скобках после первого упоминания полного названия термина) не более 3–5 нетрадиционных сокращений. Узаконенные международными номенклатурами сокращения используются в соответствующей транскрипции. Например, для термина «интерлейкин» используется сокращение «IL»,

а не русскоязычный вариант «ИЛ»; аналогично этому используются сокращения: «TNF», а не «ТНФ» или «ФНО»; «CD», а не «СД». Названия микроорганизмов приводятся в оригинальной транскрипции с использованием курсива (*E. coli*, *Streptococcus pyogenes*). Единицы измерения приводятся без точки после их сокращенного обозначения (с, ч, см, мл, мг, kDa и т.д.), регламентированного международными правилами.

### Оформление иллюстративного материала

Иллюстративный материал должен быть оригинальным, то есть ранее нигде не опубликованным. Общее количество иллюстраций (таблиц и рисунков) не должно превышать восьми. При большем количестве иллюстраций их публикация оплачивается автором. Публикация цветных иллюстраций (независимо от их количества) также оплачивается автором. Весь иллюстративный материал присылается в двух экземплярах и на диске в виде отдельных файлов.

### Размеры иллюстраций:

- максимальная высота — 210 мм
- максимальная ширина для 1 столбца — 82 мм, для 2 столбцов — 170 мм

**Таблицы.** Каждая таблица печатается на отдельном листе (в отдельном файле на диске) через 2 интервала. Нумерация таблиц дается арабскими цифрами отдельно от нумерации рисунков (графиков и фотографий). Название печатается над таблицей. Весь текст на русском языке, содержащийся в таблице, включая единицы измерения, должен быть переведен на английский язык; при этом перевод следует помещать в ячейку с соответствующим русским текстом отдельной строкой. Название таблицы и текст примечания к ней также должны быть переведены на английский язык и приведены под русским текстом с новой строки. Для пометок в таблицах следует использовать одну или несколько (\*). Пояснения печатаются после соответствующего количества (\*) под таблицей. Единицы измерения, при необходимости, включаются в заголовки строк или столбцов.

**Рисунки (графики и фотографии).** В тексте статьи названия рисунков (графиков, фотографий) и таблиц размещаются сразу после абзаца, где на них дается первая ссылка. Все рисунки нумеруются последовательно арабскими цифрами по мере их использования в тексте статьи. Названия рисунков и подписи к ним выносятся в виде списка на отдельную страницу. В списке указываются: номер рисунка, название (с большой буквы), текст примечаний (для микрофотографий должно быть указано увеличение). Подписи к рисункам даются краткие, но достаточно информативные. Названия рисунков и примечаний к ним, нарисованные подписи, текст легенды должны быть переведены на английский язык и размещены под соответствующим текстом с новой строки. На обороте каждой иллюстрации подписывается фамилия первого автора, название статьи и порядковый номер. Для публикации в журнале принимаются только оригиналы фотографий (не ксерокопии) хорошего качества, максимально приближенные к вышеуказанным размерам.

Фотографии не должны иметь больших полей, т. е. фотографический материал должен занимать всю площадь фотографии. Рисунки могут быть представлены в графических форматах с расширением .tiff (разрешение не менее 300 dpi при 100% масштабе), .eps или .ai. Изображения, встроенные в документы Word, не принимаются. Графики и диаграммы предоставляются вместе с таблицами, на основе которых они были созданы, или с численными обозначениями показателей, отображаемых соответствующими графическими элементами (столбиками, секторами и т.п.) в виде файлов с расширениями .doc или, предпочтительнее, .xls.

### Плата за публикацию статей

При соблюдении правил публикация статей в журнале «Медицинская иммунология» является бесплатной для авторов и учреждений, в которых они работают. Редакция может потребовать оплату в следующих случаях: 1) за публикацию цветных иллюстраций; 2) при большом количестве иллюстративного материала (свыше 8 иллюстраций).

### Подготовка статей

Для представления статьи авторы должны подтвердить нижеследующие пункты. Статья может быть отклонена, если она им не соответствует.

А. Направляя статью в журнал, авторы гарантируют, что поданные материалы не были ранее опубликованы полностью или по частям, в любой форме, в любом месте или на любом языке. Также авторы гарантируют, что статья не представлена для рассмотрения и публикации в другом журнале. С момента принятия статьи к печати в журнале «Медицинская иммунология» приведенный в ней материал не может быть опубликован авторами полностью или по частям в любой форме, в любом месте и на любом языке без согласования с руководством журнала. Исключением может являться: 1) предварительная или последующая публикация материалов статьи в виде тезисов или короткого резюме; 2) использование материалов статьи как части лекции или обзора; 3) использование автором представленных в журнал материалов при написании диссертации, книги или монографии. Воспроизведение всего издания или части любым способом запрещается без письменного разрешения издателей. Нарушение закона будет преследоваться в судебном порядке. Охраняется Законом РФ № 5351-1 «Об авторском праве и смежных правах» от 09.07.93 г.

Б. Файл отправляемой статьи представлен в формате .doc, .docx, .rtf.

В. Помимо файла со статьей, предоставлены следующие файлы:

1) Файл с метаданными (при загрузке в систему ему присваивается имя «Метаданные»):

- Фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание, должность автора, ответственного за дальнейшую переписку с редакцией (на русском и английском языках).
- Название учреждения, где работает ответственный автор (в русском и официально принятом английском вариантах).

- Почтовый адрес для переписки с указанием почтового индекса (на русском и английском языках).
  - Телефон, факс (с указанием кода страны и города), e-mail.
  - Фамилия и инициалы остальных соавторов, их ученые степени, ученые звания, должности.
  - Полное название статьи, направляемой в редакцию.
  - Количество страниц текста, количество рисунков, количество таблиц.
  - Указать, для какого раздела журнала предназначена работа: оригинальные статьи, лекции, обзоры, «точка зрения», краткие сообщения, новые иммунологические методы, случаи из практики, дневник иммунолога, книжное обозрение.
  - Дата отправления работы.
- 2) Отсканированная копия файла с метаданными, подписанная всеми авторами (при загрузке в систему ему присваивается имя «Подписи авторов»)
- 3) Титульный лист (при загрузке в систему ему присваивается имя «Титульный лист»), по форме:
- название статьи (без использования каких-либо сокращений) (на русском и английском языках);
  - Фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание, должность всех авторов (полностью) (на русском и английском языках);
  - подразделение и учреждение, в котором выполнялась работа (если в работе участвовали авторы из разных учреждений, это должно быть отмечено звездочками) (в русском и официально принятом английском вариантах);
  - сокращенное название статьи для верхнего колонтитула (не более 35 символов, включая пробелы и знаки препинания) (на русском и английском языках);
  - не менее 6 ключевых слов на русском и английском языках;
  - адрес для переписки с указанием телефона, номера факса и адреса e-mail.
- 4) Резюме (при загрузке в систему ему присваивается имя «Резюме»). Предоставляется в виде одного абзаца без ссылок и специфических сокращений. Объем — не менее 300 слов. Резюме в полном объеме представляется также в переводе на английский язык. В отдельных случаях, по решению редакционной коллегии, может быть затребован развернутый вариант резюме на английском языке.

5) Рисунки, если они есть - каждый отдельным файлом (при загрузке в систему каждому рисунку присваивается имя «Рисунок». *Название рисунка (где название рисунка соответствует содержащемуся в файле рисунку. Порядковый номер рисунка»*)

6) Файл в формате .doc, .docx, ttf, с названиями рисунков

7) Таблицы, если они есть - каждая отдельным файлом (Название каждой таблицы должно быть приведено заголовком в файле с самой таблицей)

8) Файл с цитируемой литературой (при загрузке в систему ему присваивается имя «Литература»), по следующей форме: таблица из четырех столбцов (альбомная ориентация), где:

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи
Размещаются в таблице в алфавитном порядке, вначале русскоязычные, затем на языках с латинской графикой	Указывать по библиографическому стандарту, представленному выше	Официальное англоязычное название публикации и источника, где она опубликована - для русскоязычных статей. В редких случаях, когда не существует официальных англоязычных названий (это возможно для таких типов публикаций, как тезисы, книги и др.) - редакция просит предоставить их перевод, используя красный цвет шрифта. <b>Для англоязычных публикаций и источников в этом столбце ставится прочерк</b>	В том случае, если информация о статье не размещена на официальном сайте издания, допустимо использовать URL статьи со сторонних сайтов, в том числе системы <a href="http://www.e-library.ru">www.e-library.ru</a>

Текст должен быть набран с одинарным межстрочным интервалом; используется кегль шрифта в 14 пунктов; для выделения используется курсив, а не подчеркивание; все ссылки на иллюстрации, графики и таблицы расположены в соответствующих местах в тексте, а не в конце документа.

Текст соответствует стилистическим и библиографическим требованиям.

Если вы отправляете статью в рецензируемый раздел журнала, то вы согласны с требованиями слепого рецензирования, подробнее о котором можно узнать на сайте журнала (<http://mimmun.ru>) из рубрики **Рецензирование**, в разделе **«О Журнале»**.

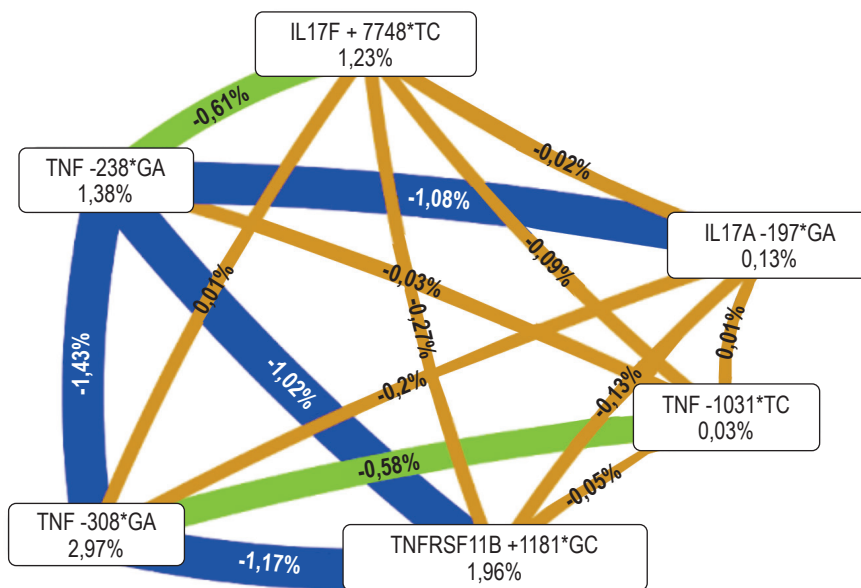
**Вы можете оформить подписку на журнал «Медицинская иммунология» через отделения связи:  
Каталог «УРАЛ-ПРЕСС» — индекс 42311.  
Подписка на электронную версию журнала на сайте [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)**

Абрамова Н.Д. ....	53	Носырева К.К. ....	169
Альпидовская О.В. ....	163	Нёма М.А. ....	21
Арипова Т.У. ....	179	Осиков М.В. ....	135
Бабаев М.А. ....	9	Отекеева С.С. ....	179
Бадтиев А.К. ....	31	Павлова А.С. ....	21
Богданова А.А. ....	145	Поддубиков А.А. ....	99
Богданова Е.А. ....	9, 53	Полищук В.Б. ....	99
Богомазов А.Д. ....	43	Полоников А.В. ....	43
Боженко В.К. ....	187	Поповская Е.В. ....	151
Бойко М.С. ....	135	Потапова М.Б. ....	9
Болдырева М.Н. ....	169	Пухаева Е.Г. ....	31
Бурмистрова А.Л. ....	127	Рузибакиева М.Р. ....	179
Бушуева О.Ю. ....	43	Саламова Ф.Э. ....	31
Васильева Н.В. ....	73	Саяпина Е.В. ....	117
Гельм Ю.В. ....	117	Свитич О.А. ....	9, 53
Гонтарева И.С. ....	145	Секретарева О.В. ....	73
Гонтарев С.Н. ....	145	Семенова И.Б. ....	9
Городецкая А.Ю. ....	109	Семенова Н.С. ....	117
Гривцова Л.Ю. ....	117	Серебряная Н.Б. ....	87
Гринь О.О. ....	9	Серёжкина А.В. ....	43
Гусев А.В. ....	135	Смирнова О.В. ....	65
Демина Д.В. ....	193	Смольников Е.В. ....	169
Дзгоев С.Г. ....	31	Соболев А.В. ....	73
Дударев А.Н. ....	109	Соловьева И.Л. ....	99
Дьякова М.Е. ....	87	Сорокина Л.Н. ....	21
Елисютина О.Г. ....	169	Сташкевич Д.С. ....	127
Жиемуратова Г.К. ....	179	Сумеркина В.А. ....	135
Зверев В.В. ....	9	Суслова Т.А. ....	127
Иванов С.А. ....	117	Тажиева З.У. ....	179
Каббани М.С. ....	151	Телешева Л.Ф. ....	135
Калюжная Н.О. ....	53	Усыннн И.Ф. ....	109
Камалов З.С. ....	179	Учеваткина А.Е. ....	73
Каприн А.Д. ....	117	Фарафонов В.Е. ....	145
Кассар Р.Р.С. ....	145	Феденко Е.С. ....	169
Киселева Я.Ю. ....	187	Филиппова О.Е. ....	151
Козлова Я.И. ....	73	Фролова Е.В. ....	73
Конашов А.Г. ....	135	Хамидулина А.А. ....	99
Конашов В.А. ....	135	Храпунова И.А. ....	99
Костинов М.П. ....	53, 99	Чумачёва Ю.В. ....	127
Кузнецов В.Д. ....	73	Шашкова Е.Ю. ....	151
Кулинич Т.М. ....	187	Шестакова Н.А. ....	193
Купеева А.М. ....	31	Шишкин А.М. ....	187
Лазарева А.М. ....	65	Шмелькова Д.М. ....	127
Леонова М.И. ....	193	Шуть Д.П. ....	169
Линок А.В. ....	99	Щёголева Л.С. ....	151
Локтионова М.Н. ....	99	Эсмедляева Д.С. ....	87
Магомедова Н.А. ....	99	Яблонский П.К. ....	87
Меремьянина Е.А. ....	9, 53	Ястребова Н.Е. ....	99
Миасова А.А. ....	135	Ereshchenko A.A. ....	157
Минеев В.Н. ....	21	Khalitova Yu.A. ....	157
Муркина Р.Г. ....	21	Lyamin A.V. ....	157
Мушкарина Т.Ю. ....	117	Myakisheva Yu.V. ....	157
Непша Т.А. ....	109	Yanchenko A.V. ....	157

абдоминальный сепсис .....	136	полиморфизм генов.....	54
адаптивный иммунитет.....	136	популяции лимфоцитов.....	88
адоптивная иммунотерапия .....	118, 187	поствакцинальный иммунитет .....	100
аллергия .....	43	почесуха .....	194
анемия.....	180	Приаралье .....	180
анти-НВs.....	100	прогноз.....	136
атопический дерматит.....	170	прогностические маркеры .....	136
биологическая терапия .....	194	противоточное центрифугирование .....	109
биомаркеры .....	10	психоактивные вещества .....	152
болезнь Крона .....	158	ПЦР в реальном времени .....	170
бронхиальная астма .....	22, 43, 66, 74	растворимые рецепторы .....	22
возраст 50-65 лет .....	145	ревматоидный артрит .....	32, 128
воспаление.....	88	респираторные аллергозы.....	180
воспалительные заболевания кишечника.....	158	рецепторы конечных продуктов гликирования .....	22
врожденный иммунитет.....	54	русская популяция.....	128
генетическая предрасположенность.....	43	северные регионы .....	152
генетически обусловленная устойчивость к гипоксии .....	32	сепсис.....	10
глюкоза .....	158	системное воспаление .....	32
грибковые инфекции .....	170	скорость оседания эритроцитов.....	158
дети.....	180	слюна.....	145
диагностическая информативность .....	145	таргетная терапия .....	194
длительность сохранения антител класса IgG к вирусному гепатиту В .....	100	тип иммунного ответа .....	66
ДНК-полиморфизм.....	43	токсическая энцефалопатия.....	152
дрожжевые грибы .....	170	туберкулез .....	88
дупилумаб .....	194	фагоцитоз.....	32
иммунная дисфункция.....	10	фактор стволовых клеток .....	163
иммуноглобулины .....	136	фенотипы сепсиса .....	10
интерлейкины .....	43, 145	ферменты пуринового метаболизма .....	88
искривление носовой перегородки .....	66	физическая нагрузка .....	163
исходы терапии .....	88	физическое развитие .....	180
количество лейкоцитов.....	158	химерный антигенный рецептор .....	187
коморбидные заболевания .....	66	хитиназоподобный белок .....	74
коронавирусная инфекция.....	54	хроническая обструктивная болезнь легких .....	74
костный мозг .....	109	хронический зуд.....	194
кровь.....	163	хронический риносинусит.....	66
крысы.....	163	цитокин-индуцированные киллеры.....	118
культивирование.....	118	цитокинный ответ.....	145
лабораторные критерии воспаления .....	158	цитокинный профиль.....	180
латентная форма гепатита В .....	100	цитокины .....	22, 43, 66, 109
лейкоцитарный фильтр.....	118	экспрессия генов.....	54, 109
лекарственная чувствительность .....	88	эктопические вкусовые рецепторы.....	22
лимфоапоптоз .....	152	электропорация.....	187
лимфопролиферация .....	152	эндотипы сепсиса .....	10
лимфоциты.....	136, 152	эффektorные функции нейтрофилов .....	32
маркеры воспаления дыхательных путей.....	74	язвенный колит.....	158
матричная РНК.....	187	CAR-T-терапия.....	187
медицинские работники .....	100	C-реактивный белок.....	158
мельдоний.....	163	COVID-19 .....	54
молекулярная диагностика.....	170	IL-2 .....	118
мРНК .....	109	IL-4 .....	158
натрий .....	158	IL-15 .....	118
нейтрофилы.....	74	IL-17 .....	128
нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин.....	74	MDR-анализ .....	128
нетоз .....	32	OPG .....	128
патогенез почесухи .....	194	RT-PCR.....	109
периимплантиты.....	145	SARS-CoV-2 .....	54
печень.....	163	SNP.....	54
плазма .....	187	sRAGE .....	22
плесневые грибы .....	170	sTas2R .....	22
полиморфизм .....	128	TNFA.....	128
полиморфизм гена.....	128	TNFRSF11B.....	128

**ИЛЛЮСТРАЦИИ К СТАТЬЕ «МЕЖГЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ФАКТОРА TNF $\alpha$ , IL-17 И ОСТЕОПРОТЕГЕРИНА В ИММУНОПАТОГЕНЕЗЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА У РУССКОГО НАСЕЛЕНИЯ ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ» (АВТОРЫ: ЧУМАЧЁВА Ю.В., СТАШКЕВИЧ Д.С., СУСЛОВА Т.А., ШМЕЛЬКОВА Д.М., БУРМИСТРОВА А.Л. [с. 127-134])**

ILLUSTRATIONS FOR THE ARTICLE "INTERGENIC INTERACTIONS OF TNF $\alpha$ , IL-17, AND OSTEOPROTEGERIN IN THE IMMUNOPATHOGENESIS OF RHEUMATOID ARTHRITIS IN THE RUSSIAN POPULATION OF CHELYABINSK REGION" (AUTHORS: CHUMACHEVA YU.V., STASHKEVICH D.S., SUSLOVA T.A., SHMELKOVA D.M., BURMISTROVA A.L. [pp. 127-134])

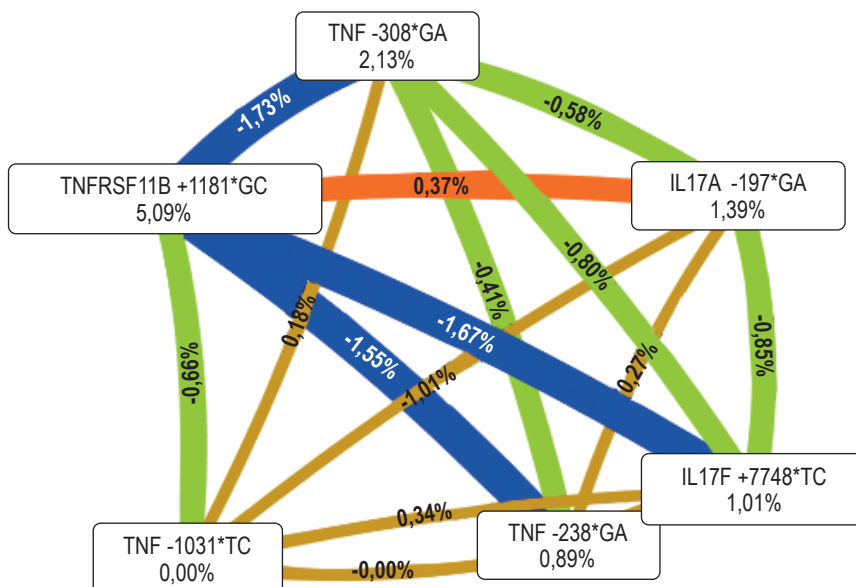


**Рисунок 1. Граф алгоритма Фрюхтермана–Рейнгольда взаимодействия полиморфных вариантов генов *TNFA*, *IL17A*, *IL17F* и *TNFRSF11B* в развитии РА**

Примечание. Численные значения в узлах представляют собой вклад полиморфного варианта гена в развитие РА. Линии между узлами являются информацией об эффектах взаимодействия. Цветовая интерпретация взаимодействия: синий – выраженный антагонизм (взаимодействие с «отрицательным эффектом»), зеленый – умеренный антагонизм, оранжевый – умеренная синергия, коричневый – независимое взаимодействие (отсутствие связи). Сила и направленность взаимодействий представлены в % энтропии.

Figure 1. Graph of the Fruchterman–Reinhold algorithm for the interaction of polymorphic variants of *TNFA*, *IL17A*, *IL17F*, and *TNFRSF11B* genes in the development of RA

Note. The numerical values in the nodes represent the contribution of the polymorphic variant of the gene to the development of RA. The lines between the nodes are information about the effects of the interaction. Color interpretation of the interaction: blue, marked antagonism (interaction with a “negative effect”); green, moderate antagonism; orange, moderate synergy; brown, independent interaction (lack of communication). The strength and direction of interactions are represented in % entropy.



**Рисунок 2. Граф алгоритма Фрюхтермана–Рейнгольда взаимодействия полиморфных вариантов генов *TNFA*, *IL17A*, *IL17F* и *TNFRSF11B* в развитии РА у женского пола**

Примечание. См. примечание к рисунку 1.

Figure 2. Graph of the Fruchterman–Reinhold algorithm for the interaction of polymorphic variants of *TNFA*, *IL17A*, *IL17F*, and *TNFRSF11B* genes in the development of RA in women

Note. As for Figure 1.

**ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС:  
УРАЛ-ПРЕСС – 42311**

ISSN 1563-0625



9 771563 062002 >