

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

Том 28, № 2. С. 205-470

2026

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

МЕДИЦИНСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ

ИЛЛЮСТРАЦИИ К СТАТЬЕ «КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ФАКТОРЫ РИСКА, СПЕКТР СЕНСИБИЛИЗАЦИИ И ВЕДУЩИЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ, ПРОЖИВАЮЩИХ В МАГНИТОГОРСКЕ» (АВТОРЫ: АНДРОНОВА Е.В., ЛЕПЕШКОВА Т.С. [с. 375-384])

ILLUSTRATIONS FOR THE ARTICLE "CLINICAL AND ANAMNESTIC CHARACTERISTICS, RISK FACTORS, SENSITIZATION PATTERNS, AND MAJOR RESPIRATORY ALLERGENS AMONG YOUNG CHILDREN WITH ALLERGIC RHINITIS IN MAGNITOGORSK POPULATION" (AUTHORS: ANDRONOVA E.V., LEPESHKOVA T.S. [pp. 375-384])

№ пациента Patient No.	Береза Birch Bet v1 ISU-E	Береза Birch Bet v2 ISU-E	Ольха Alder Alu g1 ISU-E	Пыльца орешника Hazel pollen Cor a 10/01	Кипарис Cypress Cup a1 ISU-E	Платан Plane tree Pla a2 ISU-E	Платан Plane tree Pla a3 ISU-E	Японск. кедр Japanese cedar Jug j1 ISU-E	Пыльца оливы Olive pollen Ole e7 ISU-E	Пыльца оливы Olive pollen Ole e9 ISU-E	Тимофеевка Timothy grass Ph1 p1 ISU-E	Тимофеевка Timothy grass Ph1 p4 ISU-E	Тимофеевка Timothy grass Ph1 p11 ISU-E	Тимофеевка Timothy grass Ph1 p12 ISU-E	Польнь Mugwort Art v1 ISU-E	Польнь Mugwort Art v3 ISU-E	Амброзия Ragweed Amb a1 ISU-E	Лебеда Goosefoot Che a1 ISU-E	Солынка Russian thistle Sat k1 ISU-E	Пропесник Mercury Mer a1 ISU-E	Постенница Pellitory Par j2 ISU-E
1	11	2,6	0,6	0,4	4,1	1,8	0	0,9	0	0	1,3	0,8	0	0,8	0	0	0	0	4,1	2,8	0
2	1,6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	54	11,0	20,0	30,0	0	0	1,2	0	0,8	0	0	0,5	0	3,6	0	1,2	0	0	0	12	0,9
4	30	0	1,6	0,6	0	0	0	0	0	2,8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,6
5	5,3	0	2,0	2,1	0	0	0	0	0	0	0	0,3	0	0	0	0	0	0	0,6	0	0
6	75	5,2	16,0	5,8	5,1	2,4	0	2	0	0	0	3,8	0	0,7	13	0	0	0	0	6,4	0
7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1,3	0	0	0	0	0	0
8	0	0,4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,5	0
9	101	0	0	3,6	0,9	0,4	0	0	0	0	0	0,8	2,5	0	69	0	0	0	2,7	0	0
10	34	0	4,9	0,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11	11	0	8,1	3,9	0	0	0	0	0	0	0	0,3	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Рисунок 1. Фрагмент исследования на мультиплексной панели ISAC-112 к пыльцевым аллергенам у детей с аллергическим ринитом из г. Магнитогорска

Примечание. Диапазон нормальных значений для аллергенов на панели ISAC-112: ячейки белого цвета соответствуют диапазону < 0,3 ISU-E – уровень не определяется; ячейки желтого цвета 0,3-0,9 ISU-E – низкий; ячейки оранжевого цвета 1,0-14,9 ISU-E – умеренный/высокий; ячейки коричневого цвета ≥ 15 ISU-E – очень высокий уровень.

Figure 1. Sensitization profile to pollen allergens detected by ISAC-112 multiplex assay in children with allergic rhinitis from Magnitogorsk

Note. The reference range for allergens on the ISAC-112 panel: white cells correspond to < 0.3 ISU-E, undetectable level; yellow cells indicate 0.3-0.9 ISU-E, low level; orange cells represent 1.0-14.9 ISU-E, moderate/high level; brown cells signify ≥ 15 ISU-E, very high level.

№ пациента Patient No.	Клещ дом. пыли House dust mite Der p1 ISU-E	Клещ дом. пыли House dust mite Der f1 ISU-E	Клещ дом. пыли House dust mite Det p2 ISU-E	Клещ дом. пыли House dust mite Det t2 ISU-E	Клещ дом. пыли House dust mite Blo t5 ISU-E	Клещ дом. пыли House dust mite Det p10 ISU-E	Анизакиды Anisakis Ani s3 ISU-E	Креветка Shrimp Pen m1 ISU-E	Таракан Cockroach ch Bla g7 ISU-E	Таракан Cockroach ch Bla g2 ISU-E	Кошка Cat Fel d1 ISU-E	Кошка Cat Fel d2 ISU-E	Кошка Cat Fel d4 ISU-E	Собака Dog Can f1 ISU-E	Собака Dog Can f2 ISU-E	Собака Dog Can f3 ISU-E	Собака Dog Can f5 ISU-E	Лошадь Horse Equ c1 ISU-E	Лошадь Horse Equ c3 ISU-E	Мышь Mouse Mus m1 ISU-E
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	31	0,7	0	0	0	0	0	0	0,8	0
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	19,6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,6	0	0	0	0	0	0	83,0
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4,4	0	14	30	2	0	0	1,2	0	0,4
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,4	0	0,6	0	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	19	6,6	0	11	0	4,1	0	0,6	0	0
7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8,1	0	6,7	1,2	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	14	22	23	17	0	3,9	3	7,4	19	0	1	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6,9	0	4,4	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9,2	0	0,3	0	0	0	3,6	2,5	0	0

Рисунок 2. Фрагмент исследования на мультиплексной панели ISAC-112 к бытовым и эпидермальным аллергенам у детей с аллергическим ринитом из г. Магнитогорска

Примечание. См. примечание к рисунку 1.

Figure 2. Sensitization profile to domestic and epidermal allergens detected by ISAC-112 multiplex assay in children with allergic rhinitis from Magnitogorsk

Note. As for Figure 1.

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

МЕДИЦИНСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ

март-апрель

2026, том 28

№ 2

Основан в марте 1999 года

Главный редактор

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

Исполняющий обязанности главного редактора

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

Редакционная коллегия

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

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:
Ракитянская Н.В.

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 09.06.2026 г. Формат 60 x 90 1/8. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 33,25. Тираж 2000 экз. (1-й завод – 1000 экз.) Заказ № 032

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 иммунотерапии, 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**

March-April

2026, volume 28

No. 2

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:

Natalia V. Rakitianskaia

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 09.06.2026. Print format 60 x 90 1/8. Offset printing.

Printed sheets 33.25. Circulation 2000 copies. (1st edition – 1000 copies.)

Print in LLC «ARTEMIDA»

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

Phone: (812) 950-10-99

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

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

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

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

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

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

Editorial Council

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

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

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

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

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

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

Передовая

Топтыгина А.П.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЯХ И КЛАССИФИКАЦИЯ ЕААСИ 2023 213

Обзоры

Козлов В.А.

НЕДАВНИЕ ТИМИЧЕСКИЕ ЭМИГРАНТЫ КАК КЛЕТОЧНАЯ ОСНОВА ФОРМИРОВАНИЯ ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА 223

Золотов М.О., Мигачева Н.Б., Лямин А.В.

ПАТТЕРН-РАСПОЗНАЮЩИЕ РЕЦЕПТОРЫ И ИХ РОЛЬ В ИММУНОПАТОГЕНЕЗЕ ПНЕВМОНИИ 241

Загидуллина Э.Р., Калиберденко В.Б., Эминов Э.Э., Гальченко А.А., Перетокина О.В., Якубова Г.А., Онипко В.В., Кирюхина К.П.,
Хименко А.Ю., Зиновьев М.В., Разманова Д.Г., Олиферук А.А., Линик В.В., Самилык Е.А., Бондаренко А.И.

РОЛЬ В-КЛЕТОК И ФОРМИРОВАНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ПАМЯТИ ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ВИРУСА
ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА 253

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

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ 265

Гаффарова А.С., Яцков И.А., Белоглазов В.А., Агеева Е.С., Доля Е.М.

РОЛЬ ОЛИГОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ VEGF В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ 275

Мезенцева Е.А., Шишкова Ю.С., Нефедьева Ю.В.

КЕРАТИНОЦИТЫ, НЕЙТРОФИЛЫ, IL-17 – «ТРИ КИТА» ПСОРИАТИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ 289

Иванова Н.В., Арсентьева Н.А., Шатилло И.М., Романюк Ф.П.

ЦИТОКИНЫ – МАРКЕРЫ РАННИХ НЕОНАТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ 309

Оригинальные статьи

Павлов О.В., Чепанов С.В., Перетягтько И.С., Мозговая Е.В., Коган И.Ю., Сельков С.А.

ТРОМБОЦИТАРНО-МОНОЦИТАРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ И ИХ ВОЗМОЖНАЯ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ 321

Кологривова И.В., Суслова Т.Е., Выросткова А.И., Кошельская О.А., Харитонова О.А., Кравченко Е.С., Дмитриуков А.А.

РАЗМЕР ТРОМБОЦИТАРНО-ЛЕЙКОЦИТАРНЫХ АГРЕГАТОВ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНОЙ ВЫРАЖЕННОСТЬЮ
КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА 339

Шевченко А.В., Коненков В.И., Карасева А.А., Афанасьева А.Д., Логвиненко И.И.

ПОЛИМОРФИЗМ РЕГУЛЯТОРНЫХ РЕГИОНОВ ГЕНА ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ (VEGF rs699947 И rs3025039)
У ПАЦИЕНТОВ ЗАПАДНО-СИБИРСКОГО РЕГИОНА РОССИИ, ПЕРЕБОЛЕВШИХ COVID-19 349

Яцков И.А., Белоглазов В.А., Агеева Е.С., Репинская И.Н., Гаффарова А.С.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА T330G ГЕНА IL2 НА УРОВЕНЬ НЕКОТОРЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ МАРКЕРОВ У ПАЦИЕНТОВ
С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА 359

Лебедева А.И., Кадыров Р.З., Мусина Л.А., Хакимов А.Р., Юсупова Г.И.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ ПТЕРИГИУМОВ У ПАЦИЕНТОВ ЮЖНОГО УРАЛА 367

Андропова Е.В., Лепешкова Т.С.

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ФАКТОРЫ РИСКА, СПЕКТР СЕНСИБИЛИЗАЦИИ И ВЕДУЩИЕ
РЕСПИРАТОРНЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ, ПРОЖИВАЮЩИХ
В МАГНИТОГОРСКЕ 375

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

МИКРОБНАЯ КОЛОНИЗАЦИЯ КОЖИ У ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ: ВЗАИМОСВЯЗЬ С ИММУНОЛОГИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ТЯЖЕстью ЗАБОЛЕВАНИЯ	385
--	------------

Пакина З.А., Ефремова К.А., Курбанова А.А., Перевозчикова А.И., Кочеваткина К.С., Саматова А.Г., Седуд Д.И.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭПИДЕМИОЛОГО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С КОИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ/ХГС ИЗ ЧИСЛА ПОТРЕБИТЕЛЕЙ ИНЪЕКЦИОННЫХ НАРКОТИКОВ И ПАЦИЕНТОВ БЕЗ НАРКОТИЧЕСКОГО АНАМНЕЗА В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН	395
--	------------

Боровицкий В.С., Разин М.П.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВА РАЗЛИЧНЫХ АНТИГЕНОВ ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ С ВЫЯВЛЕНИЕМ ПАТОГЕННЫХ И САПРОФИТНЫХ ШТАММОВ РОДА <i>STARPHYLOCOCCUS</i> КАК ЭТИОЛОГИЧЕСКОГО СУБСТРАТА ВТОРИЧНОГО ПИЕЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ УРОПАТИЯМИ	405
---	------------

Амоев З.В., Алясова А.В., Новиков Д.В., Школа О.О., Селиванова С.Г., Калугин А.В., Новиков В.В.

ЭКСПРЕССИЯ мРНК <i>CD16A</i>, <i>CD16B</i>, <i>ICAM1</i>, <i>CD38</i>, <i>FoxP3</i> В ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ БОЛЬНЫХ СВЕТЛОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ПОЧКИ	413
---	------------

Попова А.Ю., Смирнов В.С., Егорова С.А., Буц Л.В., Милчичина А.М., Иванов В.А., Данилова Е.М., Жимбаева О.Б., Дробышевская В.Г., Коцарь О.В., Курганова О.П., Пеньковская Н.А., Бабура Е.А., Поталицина Н.Е., Балахонов С.В., Садыкова Н.А., Зайцева Н.Н., Бурдинская Е.Н., Натыкан Ю.А., Листопад С.А., Миронова Л.В., Дубровина В.И., Полянина А.В., Кашникова А.Д., Дерябина О.И., Сенина М.Д., Лиханова Н.А., Усовик Н.Г., Беркович Н.А., Молчанова Ж.Р., Кудряшова Е.А., Сварваль А.В., Сужаева Л.В., Глазкова Е.С., Курова Н.Н., Топольян Арег А.

ПОПУЛЯЦИОННЫЙ ИММУНИТЕТ К ВОЗБУДИТЕЛЮ ДИФТЕРИИ У НАСЕЛЕНИЯ НЕКОТОРЫХ РЕГИОНОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ.....	423
--	------------

Краткие сообщения

Зементова М.С., Тышук Е.В., Комарова Е.М., Лесик Е.А., Обьедкова К.В., Беспалова О.Н., Соколов Д.И.

КОНДИЦИОНИРОВАННЫЕ ЭМБРИОНАМИ СРЕДЫ ИЗМЕНЯЮТ ЭФФЕКТОРНЫЕ ФУНКЦИИ ЕСТЕСТВЕННЫХ КИЛЛЕРОВ <i>IN VITRO</i>	445
---	------------

Журавлев А.Д., Никифоров Н.Г., Верховая С.С., Чегодаев Е.С., Эрдынеева Д.Б., Орехов А.Н., Егоров Е.Е.

МИТОФАГИЯ И LPS-ИНДУЦИРОВАННАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ В МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТКАХ (ASC52telo)	451
---	------------

Агзамходжаева Н.У., Рузибакиева М.Р., Абидова Д.Э., Исламова Р.К.

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ микроРНК <i>miR-155</i> И <i>miR-28</i> У ПАЦИЕНТОВ С LONG COVID И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ	457
---	------------

Зурочка А.В., Добрынина М.А., Сарапульцев Г.П., Комелькова М.В., Зурочка В.А., Маркелова А.А., Сарапульцев А.П.

ИММУННЫЕ КОРРЕЛЯТЫ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ УРОВНЯХ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ	463
---	------------

Авторский указатель	469
----------------------------------	------------

Предметный указатель.....	470
----------------------------------	------------

CONTENTS

Editorial

Toptygina A.P.

MODERN UNDERSTANDING OF IMMUNE REACTIONS AND EAACI 2023 CLASSIFICATION	213
---	------------

Reviews

Kozlov V.A.

RECENT THYMIC EMIGRANTS AS A CELLULAR BASIS FOR THE FORMATION OF IMMUNE HOMEOSTASIS.....	223
---	------------

Zolotov M.O., Migacheva N.B., Lyamin A.V.

PATTERN RECOGNITION RECEPTORS AND THEIR ROLE IN IMMUNOPATHOGENESIS OF PNEUMONIA.....	241
---	------------

Zagidullina E.R., Kaliberdenko V.B., Eminov E.E., Galchenko A.A., Peretokina O.V., Yakubova G.A., Onipko V.V., Kiryukhina K.P., Khimenko A.Yu., Zinoviev M.V., Razmanova D.G., Oliferuk A.A., Linik V.V., Samilyk E.A., Bondarenko A.I.

ROLE OF B CELLS AND DEVELOPMENT OF IMMUNOLOGICAL MEMORY AFTER VACCINATION AGAINST HUMAN PAPILLOMAVIRUS	253
---	------------

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

IMMUNOGENETIC RISK FACTORS FOR ONCOHEMATOLOGICAL DISEASES	265
--	------------

Gaffarova A.S., Yatskov I.A., Beloglazov V.A., Ageeva E.S., Dolya E.M.

THE ROLE OF SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS OF VEGF GENE IN THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES	275
---	------------

Mezentseva E.A., Shishkova Yu.S., Nefedyeva Yu.V.

KERATINOCYTES, NEUTROPHILS, IL-17 – THE “THREE PILLARS” OF PSORIATIC INFLAMMATION	289
--	------------

Ivanova N.V., Arsentieva N.A., Shatillo I.M., Romanyuk F.P.

CYTOKINES – MARKERS OF THE EARLY NEONATAL INFECTIONS.....	309
--	------------

Original articles

Pavlov O.V., Chepanov S.V., Peretyatko I.S., Mozgovaya E.V., Kogan I.Yu., Selkov S.A.

PLATELET-MONOCYTE COMPLEXES AND THEIR POTENTIAL ROLE IN THE PATHOGENESIS OF PREECLAMPSIA.....	321
--	------------

Kolgrivova I.V., Suslova T.E., Vyrostkova A.I., Koshelskaya O.A., Kharitonova O.A., Kravchenko E.S., Dmitriukov A.A.

SIZE OF PLATELET-LEUKOCYTE AGGREGATES IN PATIENTS WITH VARIOUS DEGREE OF CORONARY ATHEROSCLEROSIS	339
--	------------

Shevchenko A.V., Konenkov V.I., Karaseva A.A., Afanaseva A.D., Logvinenko I.I.

POLYMORPHISM IN REGULATORY REGIONS OF THE VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR GENE (VEGF rs699947 AND rs3025039) IN FORMER COVID-19 PATIENTS FROM WESTERN SIBERIA	349
---	------------

Yatskov I.A., Beloglazov V.A., Ageeva E.S., Repinskaya I.N., Gaffarova A.S.

EFFECT OF T330G VARIANT OF IL2 GENE ON SOME BIOMARKERS IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS.....	359
--	------------

Lebedeva A.I., Kadyrov R.Z., Musina L.A., Khakimov A.R., Yusupova G.I.

IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY OF VARIOUS TYPES OF PTERYGIUM IN PATIENTS OF THE SOUTHERN URALS	367
--	------------

Andronova E.V., Lepeshkova T.S.

CLINICAL AND ANAMNESTIC CHARACTERISTICS, RISK FACTORS, SENSITIZATION PATTERNS, AND MAJOR RESPIRATORY ALLERGENS AMONG YOUNG CHILDREN WITH ALLERGIC RHINITIS IN MAGNITOGORSK POPULATION	375
--	------------

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

MICROBIAL SKIN COLONIZATION IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS: ASSOCIATION WITH IMMUNOLOGICAL PARAMETERS AND CLINICAL DISEASE SEVERITY	385
--	------------

Pakina Z.A., Efremova K.A., Kurbanova A.A., Perevozchikova A.I., Kochevatkina K.S., Samatova A.G., Sedoud D.I.

COMPARATIVE EPIDEMIOLOGICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH HIV/HCV COINFECTION AMONG INJECTION DRUG USERS, AND PATIENTS WITHOUT DRUG HISTORY IN TATARSTAN 395

Borovitsky V.S., Razin M.P.

RELATIONSHIP BETWEEN REPRESENTATION OF VARIOUS HISTOCOMPATIBILITY ANTIGENS AND DETECTION OF PATHOGENIC AND SAPROPHYTIC STAPHYLOCOCCUS STRAINS AS AN ETIOLOGICAL FACTOR OF SECONDARY PYELONEPHRITIS IN CHILDREN WITH CONGENITAL OBSTRUCTIVE UROPATHIES 405

Amoev Z.V., Alyasova A.V., Novikov D.V., Shkola O.O., Selivanova S.G., Kalugin A.V., Novikov V.V.

EXPRESSION OF mRNA CD16A, CD16B, ICAM1, CD38, FoxP3 IN TUMOR TISSUE OF PATIENTS WITH CLEAR CELL RENAL CELL CARCINOMA 413

Popova A.Yu., Smirnov V.S., Egorova S.A., Buts L.V., Milichkina A.M., Ivanov V.A., Danilova E.M., Zhimbaeva O.B., Drobyshevskaya V.G., Kotsar O.V., Kurganova O.P., Penkovskaya N.A., Babura E.A., Potalitsyna N.E., Balakhonov S.V., Sadykova N.A., Zaitseva N.N., Burdinskaya E.N., Nattykan Yu.A., Listopad S.A., Mironova L.V., Dubrovina V.I., Polyanina A.V., Kashnikova A.D., Deryabina O.I., Senina M.D., Likhanova N.A., Usovik N.G., Berkovich N.A., Molchanova Zh.R., Kudryashova E.A., Svarval A.V., Suzhaeva L.V., Glazkova E.S., Kurova N.N., Totolian Areg A.

HERD IMMUNITY TO DIPHTHERIA IN THE POPULATION OF SEVERAL RUSSIAN REGIONS 423

Short communications

Zementova M.S., Tyschuk E.V., Komarova E.M., Lesik E.A., Obedkova K.V., Bespalova O.N., Igorevich S.D.

EMBRYO-CONDITIONED MEDIA ALTER THE EFFECTOR FUNCTIONS OF NATURAL KILLERS IN VITRO 445

Zhuravlev A.D., Nikiforov N.G., Verkhova S.S., Chegodaev Ye.S., Erdyneeva D.B., Orekhov A.N., Yegorov Ye.E.

MITOPHAGY AND LPS-INDUCED TOLERANCE IN MESENCHYMAL STEM CELLS (ASC52telo) 451

Agzamxodjayeva N.U., Malika R.R., Abidova D.E., Islamova R.K.

EXPRESSION FEATURES OF microRNAs miR-155 AND miR-28 IN PATIENTS WITH LONG COVID AND ARTERIAL HYPERTENSION 457

Zurochka A.V., Dobrynina M.A., Sarapultsev G.P., Komelkova M.V., Zurochka V.A., Markelova A.A., Sarapultsev A.P.

IMMUNE CORRELATES OF POST-COVID SYNDROME AT VARIOUS GLUCOCORTICOID LEVELS 463

Author index 469

Subject index 470

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЯХ И КЛАССИФИКАЦИЯ ЕААСИ 2023

Топтыгина А.П.

ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им.
Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Россия
ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Резюме. В 1968 г. Coombs P.R. и Gell P.G. предложили классификацию аллергических заболеваний на основе имевшихся на тот момент знаний иммунологии. Было выделено 4 типа реакций: тип I – немедленный (IgE-опосредованный), тип II – цитотоксический (опосредованный антителами и Fc-рецепторами клеток), тип III – опосредованный иммунными комплексами и тип IV – замедленного типа (Т-клеточно-опосредованный). Оказалось, что классификация включает патогенез не только аллергических, но также и аутоиммунных, инфекционных и паразитарных заболеваний. Бурное развитие иммунологии в конце XX и начале нынешнего века выявило много новых закономерностей, потребовавших обновления классификации. В 2023 г. Европейская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов (ЕААСИ) предложила свою классификацию. В нее были включены 3 первых типа из классификации Coombs P.R. и Gell P.G., IV тип клеточноопосредованных реакций был разбит на 3 подтипа: IVa тип – T1 (по типу Th1), IVb – T2 (по типу Th2), IVc – T3 (по типу Th17). Кроме того, были добавлены еще 3 типа: V тип – с нарушением эпителиальных барьеров, VI тип – метаболически-индуцированная иммунная дисрегуляция и VII – прямой воспалительный ответ на химические вещества. К сожалению, классификация ЕААСИ 2023 не дает целостной картины. Она не имеет единого принципа классификации: то опирается на патогенетические, то на этиологические, то на структурные моменты. Но самый главный недостаток данной классификации связан с тем, что авторы продолжают рассматривать аллергические заболевания, как обособленную область, тогда как ничего особенного в них нет. На самом деле нет ни одного механизма аллергических заболеваний, которые хоть чем-то отличались от иммунологических механизмов. Более того, все эти механизмы сформировались в процессе эволюции как защитные механизмы, а вовсе не как патологические. В настоящей статье проанализированы современные представления о работе иммунной системы, на основании

Адрес для переписки:

Топтыгина Анна Павловна
ФБУН «Московский научно-исследовательский институт
эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского»
Роспотребнадзора
125212, Россия, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10.
Тел.: 8 (495) 452-18-01.
Факс: 8 (495) 452-18-30.
E-mail: toptyginaanna@rambler.ru

Address for correspondence:

Anna P. Toptygina
G. Gabrichevsky Research Institute
for Epidemiology and Microbiology
10 Admiral Makarov St
Moscow
125212 Russian Federation
Phone: +7 (495) 452-18-01.
Fax: +7 (495) 452-18-30.
E-mail: toptyginaanna@rambler.ru

Образец цитирования:

А.П. Топтыгина «Современные представления об
иммунологических реакциях и классификация ЕААСИ
2023» // Медицинская иммунология, 2026. Т. 28, № 2.
С. 213–222.
doi: 10.15789/1563-0625-MUO-3294

© Топтыгина А.П., 2026
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

A.P. Toptygina “Modern understanding of immune reactions
and EAACI 2023 classification”, *Medical Immunology
(Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2026, Vol. 28, no. 2,
pp. 213–222.
doi: 10.15789/1563-0625-MUO-3294

© Toptygina A.P., 2026
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-MUO-3294

которых выделено 6 типов иммунных реакций и 5 уровней их реализации. Кроме того, рассмотрены 5 типов эффекторных механизмов иммунных реакций, образующих сложную многоуровневую сеть иммунной защиты. Обсуждается необходимость знания иммунологии врачами любой специальности для адекватного использования иммунодиагностики и иммунотерапии биоинженерными препаратами.

Ключевые слова: классификация, гиперчувствительность, аллергия, иммунные реакции, толерантность

MODERN UNDERSTANDING OF IMMUNE REACTIONS AND EAACI 2023 CLASSIFICATION

Тоptygina A.P.

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

Abstract. In 1968, Coombs and Gell proposed a classification of allergic disorders based on then available knowledge in immunology. Four types of reactions were identified: type I, immediate (IgE-mediated); type II, cytotoxic (mediated by antibodies and Fc-receptors of cells); type III, mediated by immune complexes, and type IV, the delayed type (T cell-mediated). This classification proved to cover pathogenesis of allergic disorders, but also the mechanisms of autoimmune, infectious and parasitic diseases. Rapid development of immunology at the edge of XX and XXI centuries has revealed many new patterns that required updating the classification. In 2023, the European Association of Allergists and Clinical Immunologists (EAACI) proposed its own classification. It included the first 3 types from the Coombs and Gell classification. Meanwhile, the type IV cell-mediated reactions were divided into 3 subtypes: type IVa – T1 (type Th1), IVb – T2 (type Th2), IVc – T3 (type Th17). In addition, 3 more types were added: type V, with alteration of epithelial barriers; type VI, metabolically induced immune dysregulation, and type VII, with direct inflammatory response to chemicals. Unfortunately, the EAACI 2023 classification does not provide a complete pattern. It does not follow a single classification principle, relying on pathogenetic, etiological, or structural aspects. But the main drawback of this classification is that the authors continue to consider allergic diseases as a separate area, while there is nothing special about them. In fact, there is no specific mechanism seen in allergic diseases that could be, at least, somehow differ from the general immunological reactions. Moreover, all these mechanisms were formed in the course of evolution as protective mechanisms, and not as pathological ones. This article concerns modern concepts of immune response, specifying 6 types of immune reactions and 5 levels of their implementation. In addition, 5 types of effector mechanisms of immune reactions are considered, forming a complex multi-level network of immune protection. The need for knowledge of immunology by clinicians of any specialty for adequate usage of immunodiagnostics and immunotherapy with bioengineered drugs is highlighted.

Keywords: classification, hypersensitivity, allergy, immune reactions, tolerance

Введение

За прошедшие 100 лет аллергия превратилась из редко встречающегося в повсеместно распространенное заболевание. Классификация аллергических заболеваний складывалась эмпирически на основе описания симптомов заболевания. Знания об иммунитете в первой половине XX века были еще недостаточны, чтобы стать основой такой классификации. Аллергологи того времени полагали, что аллергия опосре-

дуется особыми веществами – реагинами, и достаточно собрать подробный анамнез, в крайнем случае поставить кожные пробы, и диагноз ясен. В 1968 г. Coombs P.R. и Gell P.G. совершили настоящий переворот, представив свою классификацию заболеваний на основе накопившихся к тому времени знаний об иммунитете [6]. Было выделено 4 типа реакций: тип I – немедленный (IgE-опосредованный), тип II – цитотоксический (опосредованный антителами и Fc-рецепторами клеток), тип III – опосредованный иммунны-

ми комплексами и тип IV – замедленного типа (Т-клеточно-опосредованный). Вскоре стало понятно, что предложенная классификация включает патогенез не только аллергических, но также и аутоиммунных, инфекционных и паразитарных заболеваний.

Бурное развитие иммунологии во второй половине XX и первой четверти XXI века определило необходимость пересмотра классификации Coombs P.R. и Gell P.G. Так, в самом начале XXI века группа Johansson S.G. модифицировала классификацию. Гиперчувствительность была разделена на аллергическую гиперчувствительность и неаллергическую (иммунологические механизмы исключены в этой группе). Аллергическая гиперчувствительность была разделена на IgE-опосредованную и не IgE-опосредованную. IgE-опосредованная гиперчувствительность включала атопию и неатопические реакции (на яд жалящих насекомых, гельмитозы, реакции на лекарства и др.). Не IgE-опосредованные заболевания включали Т-зависимые (контактный дерматит, целиакию), эозинофильные патологии (гастроэнтеропатии), IgG-зависимую патологию (аллергический альвеолит) и др. [7]. Примерно в это же время Pichler W.J. с коллегами предложил разделить реакции IV типа на основе включенных субпопуляций иммунокомпетентных клеток, цитокинов и хемокинов. Они выделили IVa тип – преимущественная активация моноцитов и макрофагов (туберкулиновая и гранулемная реакция), IVb тип – активация эозинофилов и Th2-лимфоцитов, IVc тип – цитотоксические функции CD8⁺ лимфоцитов и IVd тип – преимущественная активация нейтрофилов [9].

Однако дальнейшие исследования в области иммунологии привели к появлению следующей модификации классификации (EAACI 2023). В результате было предложено выделять 3 типа антителозависимых реакций: Тип I – IgE-зависимые, Тип II – цитотоксические (IgM-IgG-зависимые), Тип III – иммунокомплексные, что соответствует 3 первым типам реакций Coombs P.R. и Gell P.G. В качестве добавления были перечислены клетки, участвующие в реализации этих типов реакций. IV тип клеточно-опосредованных реакций был разбит на 3 подтипа: IVa тип – T1 (по типу Th1), IVb – T2 (по типу Th2), IVc – T3 (по типу Th17). Кроме того, были добавлены еще 3 типа: V тип – с нарушением эпителиальных барьеров, VI тип метаболически-индуцированная иммунная дисрегуляция и VII – прямой воспалительный ответ на химические вещества [8].

Помимо неуклюжей громоздкости данной классификации, вызванной желанием скрестить старую классификацию с новыми знаниями об иммунитете, возникает сомнение в понимании сути иммунологических процессов, на которых базируется классификации. Например, реакции I типа (IgE-зависимые) ничем не отличаются от типа IVb (Th2-зависимые), абсолютно те же клетки, те же цитокины и хемокины. Th2 вовлечены в переключение В-клеточного ответа на синтез IgE-антител, при этом антительный ответ управляется в первую очередь Т-фолликулярными хелперами (Tfh), о которых вообще ничего не говорится. Нарушение эпителиальных барьеров (V тип) не существует отдельно, оно является стартом для многих заболеваний, клетки, цитокины и хемокины все те же самые, нет ничего особенного, присущего данному типу. Тот факт, что эпителиальные клетки вовлечены в различные иммунные реакции, лишь свидетельствует о том, что эти клетки следует рассматривать как иммунокомпетентные, а не выделять в какой-то отдельный тип реакций. Нарушение метаболизма (VI тип) несомненно влияет на активности иммунных реакций, но нет ни одного цитокина, хемокина или клетки, которые были бы типичны для метаболических нарушений. Что же касается VII типа реакций, то это вообще не аллергия и не иммунитет, это нежелательные явления, возникающие при приеме определенной группы препаратов, не имеющие иммунологических механизмов (ранее это называлось псевдоаллергия).

Но самый главный недостаток данной классификации связан с тем, что авторы продолжают рассматривать аллергические заболевания как обособленную область, тогда как ничего особенного в них нет. На самом деле нет ни одного механизма аллергических заболеваний, которые хоть чем-то отличались от иммунологических механизмов. Более того, все эти механизмы сформировались в процессе эволюции как защитные механизмы, а вовсе не как патологические.

Ключевым свойством иммунной системы в гомеостатических условиях является толерантность. Так, толерантность к антигенам нормальной микробиоты позволяет макроорганизму поддерживать ее состав и выживать в агрессивном мире микроорганизмов. Толерантность к антигенам пищи и окружающей среды позволяет умереть от голода и мирно существовать в этой окружающей среде. Толерантность к собственным антигенам позволяет избегать повреждения органов и тканей и контролировать формирование новообразований. Срыв толерантности

в сторону ее усиления приводит к хронизации инфекций или формированию опухолей, а в сторону ее ослабления – к аллергии или аутоиммунным заболеваниям. Ключевыми клетками, обеспечивающими толерантность, являются Т-регуляторные и В-регуляторные клетки (Treg, Breg), хотя и не только они.

Иммунная система постоянно находится в работе, иммунокомпетентные клетки постоянно распознают какие-то антигены, оценивают их чужеродность и опасность для организма и реагируют в соответствии с этой оценкой. Это не обязательно состояние здоровья, ведь если человек столкнулся, например, с вирусом гриппа, заболел, а потом выздоровел – это нормальная работа иммунной системы. Иными словами, не только поддержание гомеостаза, но и заболевание с последующим выздоровлением – это нормальная повседневная работа иммунитета (рис. 1). На самом деле вся иммунопатология связана либо с излишней активацией иммунной системы (например, септический шок или цитокиновый шторм) или, наоборот, с излишним подавлением иммунитета (хронические инфекции, онкологические заболевания). Вторая причина – «сбой прицела» иммунитета: иммунокомпетентные клетки начинают воспринимать как чужеродные собственные антигены (аутоиммунитет) или безвредные антигены пищи и окружающей среды, тогда как никакой опасности для организма в пыльце растений или в шерсти котенка, а тем более продуктах питания, нет (аллергия). Аллергические реакции и проистекающие из них аллергические заболевания не являются чем-то обособленным, это лишь одно из проявлений нарушения слаженной работы иммунной системы. В связи с этим, хочу подчеркнуть, что, на мой взгляд, термин гиперчувствительность, обычно отождествляемый с аллергией, не вполне соответствует изначальному смыслу, который сформулировали Coombs P.R. и Gell P.G., а именно: нежелательная, неприятная или повреждающая реакция, возникающая в результате чрезмерной реакции адаптивного иммунного ответа. Следовательно, понятие гиперчувствительность включает не только аллергию, но и все аутоиммунные заболевания, септический шок, цитокиновый шторм и т. д. Поэтому идея отдельной классификации типов аллергических реакций порочна в своей сути, т. к. все они – часть иммунологических реакций и невозможно их разделить. Так, казалось бы, характерный для аллергии Th2 тип иммунного ответа с вовлечением эозинофилов, базофилов, тучных клеток и IgE – это нормаль-

ный противопаразитарный ответ, но направленный против безвредных антигенов окружающей среды или пищи («сбой прицела», а не какая-то особенная, чисто аллергическая реакция).

Следует отметить, что появление классификации EAACI 2023 вызвало ощущение дискомфорта и желание поправить ее недостатки, как-то переосмыслить, переформатировать у различных групп ученых [1, 12]. Признавая сам факт необходимости изменения классификации Coombs P.R. и Gell P.G., авторы пытаются что-то иначе интерпретировать, внести дополнения. Например, указывают, что реакции иммунной системы имеют определенную последовательность, выделяя 3 стадии: начальную стадию распознавания и оценки антигена, протекающую преимущественно в барьерных тканях, центральную стадию индукции иммунного ответа во вторичных лимфоидных органах и эффекторную стадию, протекающую в периферических органах и, зачастую, в тех же барьерных тканях. При этом на всех трех стадиях развиваются все те же реакции иммунного ответа, который так старательно разведены авторами классификации EAACI 2023 по разным типам [12]. Понятно, что багаж знаний о работе иммунной системы достаточно велик, что затрудняет воплощение идеи создать единую систематизацию, включающую абсолютно всю информацию об иммунитете. С другой стороны, человеческий разум так устроен, что классификация просто необходима для анализа и встраивания новых данных в существующие концепции. Попытаемся разобраться с этим.

Исходя из современных представлений о работе иммунной системы, знаний о субпопуляциях иммунокомпетентных клеток и продуцируемых ими гуморальных факторах, следует выделить 6 типов иммунных реакций (табл. 1). Это реакции по типу Th1, основным цитокином-маркером которого является интерферон-гамма (IFN γ), в классификации EAACI 2023 этот тип назван T1, не будем возражать, хотя, как увидим чуть позже, далеко не только Т-клетки участвуют в этом типе реакций. Следующий тип реакций – Th2 (T2) с цитокином-маркером интерлейкином (IL-4), затем тип Th17 (T3) с цитокином-маркером IL-17. Отдельно следует выделить гуморальный тип реакций, хотя понятно, что все гуморальные факторы синтезируются клетками. Особняком стоит цитотоксический тип иммунных реакций и, наконец, дисрегуляторный тип, если смотреть с точки зрения патологии.

Кроме того, я выделила 5 уровней клеток и гуморальных факторов, участвующих в непо-



Рисунок 1. Основные причины иммунопатологии

Figure 1. Main causes of immunopathology

средственной защите макроорганизма. Первый уровень – это клетки и факторы, которые либо не принято относить к иммунокомпетентным, либо относят к «неспецифическим» защитным факторам. В последние годы иммунологи поняли, что сильно недооценивали роль эпителиальных клеток в индукции иммунных ответов. Эти клетки сами продуцируют некоторые факторы защиты врожденного иммунитета, например, хорошо известные антимикробные пептиды и т. п., кроме того, эпителиальные клетки имеют Toll-рецепторы и распознают патогены и продуцируют сигнальные цитокины, хемокины и алармины, посылающие самые первые сигналы о вторжении патогена [10]. Поэтому эпителиальные клетки следует рассматривать как иммунные и не следует выделять для них отдельный тип реакций (тип V в классификации ЕААСI 2023). Но оказалось, что, помимо эпителиальных клеток, многие другие клетки организма, казалось бы, не иммунные, играют важную роль в защите организма, продуцируя различные гуморальные защитные факторы и сигнальные молекулы, в эту группу следует отнести гепатоциты, адипоциты, фибробласты, клетки эндотелия, клетки нервной и эндокринной системы и т. п. Эти клетки способны считывать сигналы цитокинов и сами способны синтезировать некоторые цитокины и

хемокины, организующие работу клеток иммунной системы. Сюда же следует отнести «неспецифические» гуморальные факторы, такие как пентраксины, С-реактивный белок, орозомукоид, антимикробные пептиды и т. п., которые также вовлечены в защитные реакции организма. Эти клетки и факторы трудно разделить по различным типам иммунного ответа, это наиболее древние способы защиты, возникшие в период, когда иммунная система еще не сформировалась.

Первыми иммунокомпетентными клетками, возникшими в процессе эволюции, были фагоцитирующие, преимущественно миелоидные клетки. К Т1-типу следует отнести макрофаги (Мф) 1-го типа, поскольку их индуцирует $IFN\gamma$, к Т2 – эозинофилы, базофилы и тучные клетки (IL-4), к Т3 – нейтрофилы, так как их регулирует IL-17. К гуморальному типу я отнесла систему комплемента. Тут есть некоторая натяжка, поскольку компоненты комплемента синтезируются в печени, но реакции комплемента сопряжены с функциями иммунокомпетентных клеток, поэтому я повысила его уровень. К цитотоксическим реакциям миелоидных клеток следует отнести способность нейтрофилов и эозинофилов формировать внеклеточные ловушки: смесь нуклеиновых кислот и эффекторных молекул, которые клетки выбрасывают в сторону патогенов, унич-

ТАБЛИЦА 1. ТИПЫ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ

TABLE 1. TYPES OF IMMUNE RESPONSES

Уровни защиты Protections' levels	T1-тип Type T1 IFN γ	T2-тип Type T2 IL-4	T3-тип Type T3 IL-17	Гумораль- ный тип Humoral type	Цитотокси- ческий тип Cytotoxic type	Дисрегуля- торный тип Dysregulatory type
Неиммунные клетки и факторы Non-immune cells and factors	Эпителий, гепатоциты, адипоциты, фибробласты, эндотелий, пентраксины, С-РБ, орозомукоид, IDO и т. д. Epithelium, hepatocytes, adipocytes, fibroblasts, endothelium, pentraxins, CRP, orosomucoid, IDO, etc.					
Нелимфоидные клетки врожденного иммунитета и их продукты Non-lymphoid cells of innate immunity and their products	M ϕ 1	Эозинофилы, базофилы, тучные клетки Eosinophils, basophils, mast cells	Нейтрофилы Neutrophils	Комплемент Complement	NET EET	MDSC M ϕ 2
Лимфоциты врожденного иммунитета Lymphocytes of innate immunity	ILC1	ILC2	ILC3	B1a Антитела Antibodies	NK	ILC10
Врожденно-подобный иммунитет Innate-like immunity	$\gamma\delta$ -T iNKT-1 MAIT	iNKT-2	$\gamma\delta$ -T iNKT-3 (17) MAIT	Bmz B1b NKTfh Антитела Antibodies	NKTcyt MAIT $\gamma\delta$ -T	NKT-II Breg
Адаптивный иммунитет Adaptive immunity	Th1 Tc1 Be1	Th2 Tc2 Be2	Th17 Tc3	Tfh B2 Антитела Antibodies	Tc CD8 ⁺	Treg Breg

тожая таким броском скопление бактерий или паразитов. К дисрегуляторному типу я отнесла Мф 2-го типа и миелоидные супрессорные клетки (MDSC). В целом – это регуляторные субпопуляции, однако при чрезмерной активации показана их патогенетическая роль при некоторых иммунопатологиях.

Следующий эволюционный уровень лимфоидные клетки врожденного иммунитета. Это уже лимфоциты, но они не имеют еще Т-клеточных (TCR) и В-клеточных рецепторов (BCR), как у классических лимфоцитов. Распознавание патогенов происходит за счет Toll-рецепторов и цитокиновых рецепторов. Эти лимфоциты еще не Т и не В, поэтому мне не нравится обозначение типов реакций как Т1, Т2 и Т3. Тем не менее в тип Т1 следует отнести ILC1-клетки (синтезируют IFN γ), в Т2 – ILC2, которые синтезируют много IL-5, IL-13 и немного IL-4, а в Т3 – ILC3, синтезируют IL-17 и IL-22 [4]. К гуморальному типу я отнесла реакции В1а-клеток. Тут тоже есть не-

большая натяжка, так как у этих клеток уже есть примитивный BCR, они синтезируют натуральные антитела, которые не подвергаются созреванию аффинитета, не нуждаются в зародышевых центрах и вовлечены в гомеостаз организма, но могут, за счет полиреактивности, проявлять протективную функцию. К цитотоксическому типу следует отнести натуральные киллеры (NK), их функции хорошо описаны и изучены. К дисрегуляторному типу следует отнести ILC10. Это регуляторная субпопуляция лимфоцитов врожденного иммунитета, синтезирующая IL-10, нарушение активности которой может участвовать в развитии иммунопатологии.

Более высокий уровень занимают лимфоциты врожденно-подобного иммунитета. Это субпопуляции лимфоцитов, имеющие инвариантные или маловариантные TCR и BCR. Они представлены наиболее древними вариантами этих молекул. К Т1-типу следует отнести $\gamma\delta$ -Т-клетки, несущие древний вариант TCR, состоящий не из

$\alpha\beta$ -цепей, а из их более ранних предшественников $\gamma\delta$ -цепей. Также сюда следует отнести субпопуляцию лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы NK и инвариантные TCR (iNKT-1). Эти TCR представлены древнейшими композициями $\alpha\beta$ -цепей, способными распознавать липидные и гликолипидные антигены, представленные не в молекуле главного комплекса тканевой совместимости (МНС), а в родственной, более древней молекуле CD1. Также в этот тип следует отнести мукозо-ассоциированные инвариантные Т-клетки (MAIT), имеющие другой древний вариант $\alpha\beta$ -TCR, способный распознавать метаболиты витаминов группы В, которые синтезируют многие микроорганизмы. Все эти субпопуляции объединяет свойство продуцировать $IFN\gamma$. К Т2-типу нужно отнести iNKT-2, синтезирующие IL-4. К Т3-типу – субпопуляции $\gamma\delta$ -Т-клеток, iNKT-3 (17) и MAIT, синтезирующие IL-17. К гуморальному типу относятся В-клетки маргинальной зоны и В1b, имеющие маловариантные BCR, способные, в частности, синтезировать антитела к липидам и гликолипидам. При этом в качестве хелперов выступает особая субпопуляция iNKT. К цитотоксическому типу нужно отнести цитотоксические субпопуляции iNKT, MAIT и $\gamma\delta$ -Т-клеток. Дисрегуляторный тип на данном уровне представляют НКТ II типа и некоторые субпопуляции Breg [5].

Высший уровень иммунных реакций представляют клетки адаптивного иммунитета. Про них достаточно хорошо известно, что к Т1-типу относятся $CD4^+Th1$, $CD8^+Tc1$ и В-эффекторы (Be1), способные синтезировать $IFN\gamma$. К Т2-типу следует отнести $CD4^+Th2$, $CD8^+Tc2$ и Be2, синтезирующие IL-4 [3]. Хочу еще раз обратить внимание, на то, что не только Т-клетки относятся к этим типам, поэтому не верно обозначать их буквой Т. К Т3-типу относятся $CD4^+Th17$ и $CD8^+Tc3$. К гуморальному типу Т-фолликулярные хелперы (Tfh) и В2-клетки, способные к соматическим гипермутациям в зародышевых центрах, производящие высокоаффинные антитела [2]. К цитотоксическому типу относятся $CD8^+$ цитотоксические Т-клетки, к дисрегуляторному – Treg и Breg [3].

Анализируя таблицу 1, становится понятным, что любая реакция иммунной системы является многоуровневой и многокомпонентной. Только сбалансированные реакции клеток и факторов иммунной системы позволяют эффективно и безопасно для организма решать различные проблемы взаимоотношений с внешним миром. Сбой такого баланса чреват развитием различной иммунопатологии.

Несмотря на такую разветвленную структуру компонентов иммунной системы, существует всего 5 типов эффекторных механизмов иммунных реакций (табл. 2): 2 гуморальных и 3 кле-

ТАБЛИЦА 2. ЭФФЕКТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ

TABLE 2. EFFECTOR MECHANISMS OF IMMUNE RESPONSES

Цитолитический Cytolytic	Антитела Antibodies	Фагоцитоз Phagocytosis	Цитотоксический Cytotoxic	Экзоцитоз Exocytosis
Антимикробные пептиды Antimicrobial peptides	Нейтрализация вирусов и бактерий Neutralization of viruses and bacteria	Моноциты Мо	NK	Эозинофилы Eosinophils
Комплемент Complement:	Нейтрализация токсинов Toxins neutralization	Макрофаги Мф	$CD8^+$ CTL	Базофилы Basophils
Альтернативный Alternative	Активация комплемента Complement activation	Нейтрофилы Neutrophils	iNKT	Тучные клетки Mast cells
Лектиновый Lectin	Опсонизация Opsonization	Дендритные клетки DC	MAIT	Нейтрофилы Neutrophils
Классический Classic	Связывание антигена Antigen binding		$\gamma\delta$ -Т	Макрофаги Мф
	Иммунные комплексы Immune complexes			

точных. Однако между ними существуют тесные взаимодействия, превращающие их в глубоко эшелонированную систему защиты.

Первый тип гуморальных эффекторных механизмов — цитолитический, представителями которого являются антимикробные пептиды и комплемент, у последнего имеются 3 способа активации лектиновый, альтернативный и классический. Независимо от состава молекул, в конечном итоге формируются поры в мембране или клеточной стенке патогена, в которые из-за разницы в ионном составе внутри и снаружи клеток устремляется вода, в результате такая клетка просто лопаются. Второй гуморальный тип эффекторных реакций — действие антител. Антитела способны блокировать поверхностные молекулы вирусов и бактерий, препятствуя их прикреплению к клеткам макроорганизма, а также нейтрализовать токсины, выделяемые патогенами. Кроме того, фиксация антитела на поверхности клеток индуцирует активацию комплемента по классическому типу. С растворимыми антигенами антитела формируют иммунные комплексы также активирующие систему комплемента и фагоцитоз. Кроме того, антитела могут опсонизировать патогены, что важно для связи с клеточными реакциями. Фагоцитоз — наиболее древний из клеточных механизмов иммунитета. Этим типом защиты обладают моноциты/макрофаги, нейтрофилы и дендритные клетки (DC). При этом у последних фагоцитоз выражен слабее, чем у первых двух, зато DC являются главными антигенпрезентирующими клетками, запускающими активацию клеток адаптивного иммунитета. Макрофаги и нейтрофилы имеют специализированные Fc-рецепторы, позволяющие им захватывать опсонизированные антителами патогены и успешно их фагоцитировать (антитело-зависимый фагоцитоз). Кроме того, макрофаги и нейтрофилы поглощают иммунные комплексы и остатки мертвых клеток после работы комплемента и антимикробных пептидов. Здесь мы видим формирование поперечных связей между гуморальными и клеточными эффекторными реакциями иммунитета. Следующий тип клеточных реакций — цитотоксический. Он может быть запущен за счет контакта молекул, например, Fas-FasL, или за счет формирования цитотоксического синапса при участии молекул перфорина, гранзимов и т. п. Этим типом защиты владеют NK, CD8⁺ цитотоксические лимфоциты, iNKT, MAIT и $\gamma\delta$ -T клетки. Эти клетки также имеют Fc-рецепторы и могут фиксировать опсонизированные антителами клетки и осу-

ществлять антитело-зависимую цитотоксичность. Распознавая иммунные комплексы, фиксированные на тканях организма, например, на базальной мембране клубочков почек, эти клетки могут, к сожалению, атаковать собственные ткани организма. Последний тип эффекторных реакций — экзоцитоз. Этот тип реакции необходим для борьбы с многоклеточными паразитами. Из-за больших по отношению к отдельным клеткам иммунной системы размеров, их невозможно фагоцитировать. Паразиты часто хорошо защищены снаружи, их не возьмешь ни комплементом, ни цитотоксической реакцией. Экзоцитоз, то есть выброс биологически активных веществ на паразита, позволяет нарушить его движения, метаболизм и напрямую атаковать. Этим механизмом вооружены эозинофилы, базофилы и тучные клетки. Практически все, что мы знаем о механизмах аллергии — это механизмы противопаразитарной защиты. Эти клетки имеют Fc-рецепторы для IgE, которые организуют защиту от паразитов, а при «сбое прицела» с паразита на безвредные антигены окружающей среды — аллергические реакции. Кроме того, в экстренных случаях, когда патогенов слишком много, нейтрофилы и эозинофилы могут выбрасывать внеклеточные ловушки, что также является вариантом реакции экзоцитоза, а гиперактивированные макрофаги способны выбрасывать содержимое своих гранул, которые обычно используют для завершения фагоцитоза, во вне, уничтожая большое количество патогенов, но и повреждая собственные окружающие ткани. Это уже крайний случай войны не на жизнь, а на смерть.

Таким образом, из всего вышесказанного становится очевидным, что иммунная система имеет сложную, многоуровневую организацию и разветвленную сеть реакций. С одной стороны, классификация Coombs P.R. и Gell P.G. устарела, накопленные знания о структуре и функциях иммунной системы требуют нового подхода. К сожалению, классификация EAACI2023 не дает целостной картины. Она не имеет единого принципа классификации: то опирается на патогенетические, то на этиологические, то на структурные моменты. Это не позволяет оценить ту или иную патологию в единстве функций организма. С другой стороны, накопилось много клинических знаний, свидетельствующих о том, что далеко не всякая аллергия IgE-зависима, и даже Th2-зависима. Существуют различные эндотипы той же бронхиальной астмы. В то же время существуют патологии, клинически очень похожие на аллергию, но имеющие совсем другую

этиологию и патогенез, значит, требующие иной терапии. Активное развитие биотехнологий, широкое внедрение в ряд фармпрепаратов моноклональных антител, узконаправленных против конкретных молекул иммунной системы, позволило активно вмешиваться в регуляцию иммунных ответов. В то же время применение таких препаратов требует четкого выделения ведущего патогенетического звена не просто в какой-то патологии, а в конкретном ее воплощении у конкретного пациента. Не просто так все время поднимаются вопросы о персонализированной медицине. Клиницисты знают, что наличие IgE-антител к какому-то аллергену еще не означает, что у человека аллергия. Существуют множество разноуровневых факторов, способствующих или тормозящих развитие патологии, предпринимаются усилия по поиску биомаркеров, позволяющих прогнозировать тот или иной вариант раз-

вития иммунного ответа [11]. На современном этапе развития медицины критически важными и совершенно необходимыми для врачей любой специальности являются глубокие, систематические знания иммунологии. Также крайне необходимой является доступность широкого спектра иммунологических анализов, позволяющих выявить ключевое звено в патогенезе заболевания у конкретного больного. Только в этом случае применение современных биоинженерных лекарственных препаратов, узконаправленных на именно это патогенетическое звено будет эффективно и безвредно помогать пациенту. Без этого любой супер современный и технологичный препарат будет иметь сомнительный успех, и не потому, что препарат плох, а потому, что применять такие препараты нужно, четко понимая: кому, сколько и зачем.

Список литературы / References

1. Бычкова Н.В. Новая номенклатура аллергических заболеваний и реакций гиперчувствительности // Цитокины и воспаление, 2024. Т. 21, № 1. С. 5-21. [Bychkova N.V. New nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions. *Tsytokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*, 2024, Vol. 21, no. 1, pp. 5-21. (In Russ.)]
2. Топтыгина А.П. Лимфоидный фолликул – территория иммунного ответа // Иммунология, 2012. Т. 33, № 3. С. 162-169. [Toptygina A.P. Lymphoid follicle is the territory of immune response. *Immunologiya = Immunologiya*, 2012, Vol. 33, no. 3, pp. 162-169. (In Russ.)]
3. Топтыгина А.П. Неканонические функции В-клеток // Российский иммунологический журнал, 2013. Т. 7, № 1. С. 17-26. [Toptygina A.P. Noncanonical function B cells. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2013, Vol. 7, no. 1, pp. 17-26. (In Russ.)]
4. Топтыгина А.П. Лимфоциты врожденного иммунитета. Неизвестная галактика // Российский иммунологический журнал, 2014. Т. 8, № 2. С. 121-133. [Toptygina A.P. Innate Lymphoid cells. Unknown galaxy. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2014, Vol. 8, no. 2, pp. 121-133. (In Russ.)]
5. Топтыгина А.П. Роль неканонических Т-клеток в гомеостазе и патологии // Медицинская иммунология, 2024. Т. 26, № 3. С. 301-316. [Toptygina A.P. Role of non-canonical T cells in homeostasis and pathology. *Meditinskaya Immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2024, Vol. 26, no. 3, pp. 301-316. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-RON-2918.
6. Coombs P.R., Gell P.G. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: RR Gell, ed. *Clinical Aspects of Immunology*. Oxford University Press, 1968, pp. 575-596.
7. Johansson S.G., Bieber T., Dahl R., Friedmann P.S., Lanier B.Q., Lockey R.F., Motala C., Martell J.A.O., Platts-Mills T.A.E., Ring J., Thien F, van Cauwenberge P, Williams H.C. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the nomenclature review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2004, Vol. 113, no. 5, pp. 832-836.
8. Jutel M., Agache I., Zemelka-Wiacek M., Akdis M., Chivato T., del Giacco S., Gajdanowicz P., Gracia I.E., Klimek L., Lauerman A., Ollert M., O'Mahony L., Schwarze J., Shamji M.H., Skypala I., Palomares O., Pfaar O., Torres M.J., Bernstein J.A., Cruz A.A., Durham S.R., Galli S.J., Gómez R.M., Guttman-Yassky E., Haahtela T., Holgate S.T., Izuhara K., Kabashima K., Larenas-Linnemann D.E., von Mutius E., Nadeau K.C., Pawankar R., Platts-Mills T.A.E., Sicherer S.H., Park H.S., Vieths S., Wong G., Zhang L., Bilò M.B., Akdis C.A. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. *Allergy*, 2023, Vol. 78, no. 11, pp. 2851-2874.
9. Pichler W.J. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann. Intern. Med.*, 2003, Vol. 139, no. 8, pp. 683-693.
10. Niec R., Rudensky A., Fuchs E. Inflammatory adaptation in barrier tissues. *Cell*, 2021, Vol. 184, no. 13, pp. 3361-3375.

11. Shamji M.H., Ollert M., Adcock I.M., Bennett O., Favaro A., Sarama R., Riggioni C., Annesi-Maesano I., Custovic A., Fontanella S., Traidl-Hoffmann C., Nadeau K., Cecchi L., Zemelka-Wiacek M., Akdis C.A., Jutel M., Agache I. EAACI guidelines on environmental science in allergic diseases and asthma – Leveraging artificial intelligence and machine learning to develop a causality model in exposomics. *Allergy*, 2023, Vol. 78, pp. 1742-1757.
12. Szegedi A., Komlósi Z.I., Kapitány A., Bata-Csörgő Z., Koncz G., Bácsi A. The complex nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: an addendum to the EAACI position paper. *Allergy*, 2025, Vol. 80, no. 4, pp. 1162-1165.

Автор:

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

Author:

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

Поступила 03.09.2025
Принята к печати 09.10.2025

Received 03.09.2025
Accepted 09.10.2025

НЕДАВНИЕ ТИМИЧЕСКИЕ ЭМИГРАНТЫ КАК КЛЕТОЧНАЯ ОСНОВА ФОРМИРОВАНИЯ ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА

Козлов В.А.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»,
г. Новосибирск, Россия

Резюме. Морфологическую основу гомеостатической иммунной системы составляют лимфоидные и кроветворные органы (костный мозг, тимус, селезенка, лимфатические узлы), а также многочисленные скопления лимфоидных клеток, разбросанных по различным органам и тканям организма. По морфофункциональной значимости их разделяют на центральные (тимуса и костный мозг) и периферические (селезенка и лимфатические узлы с тканевыми скоплениями). Костный мозг является источником таких иммунокомпетентных клеток, как: предшественники тимоцитов, макрофаги, дендритные клетки, В лимфоциты. Единственным местом производства Т лимфоцитов, и только их, является тимус, и только он, один из двух центральных органов иммунной системы. В тимусе, в процессе дифференцировки и пролиферации тимоцитов, в конце концов формируется две популяции Т-клеток, включая Т-регуляторные клетки (Treg) и Т-клетки предшественники будущих nT-клеток на периферии. Главное, что в тимусе не происходит дифференцировки Т-клеток в Т-клетки эффекторных субпопуляций (Th1, Th2, Th3..., в цитотоксические лимфоциты). Это прерогатива периферии. Однако, прежде чем стать эффекторными клетками на периферии, Т-клетки мигрируют из тимуса и находятся в циркуляции в течение определенного времени, не оседая во вторичных лимфоидных органах. Они как бы уже не тимоциты, но еще не наивные Т-клетки на периферии, они недавние тимические эмигранты (НТЭ). Таким образом, они представляют собой отдельную популяцию Т-клеток, одну из трех макропопуляций Т-клеток, две из которых представляют Т-клетки в тимусе (timoциты) и наивные Т-клетки на периферии. Причем, клетки всех этих трех макропопуляций отличаются друг от друга по целому ряду морфофункциональных характеристик. Клетки НТЭ становятся объектом оценки их количественных и качественных характеристик. Оказалось, что при многих заболеваниях с иммунопатогенезом, а возможно и при всех, количество НТЭ уменьшается в зависимости от вида заболевания и стадии ее развития. При этом в отдельных случаях имеются данные об изменении процентного содержания среди НТЭ Treg-клеток и других Т-клеток, так же как и содержания CD4⁺ и CD8⁺Т-клеток. Данные изменения процентного содержания среди НТЭ различных субпопуляций связаны с патогенезом основного заболевания. Таким образом, кажется несомненной необходимостью разрабатывать комплексные методы количественной и качественной оценки популяции клеток НТЭ в качестве мишеней как диагностики, так и терапии иммунокомпрометированных заболеваний.

Адрес для переписки:

Козлов Владимир Александрович
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
фундаментальной и клинической иммунологии»
630099, Россия, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14.
Тел.: 8 (383) 222-26-74.
Факс: 8 (383) 222-70-28.
E-mail: vako40@yandex.ru

Address for correspondence:

Vladimir A. Kozlov
Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology
14 Yadrintsevskaya St
Novosibirsk
630099 Russian Federation
Phone: +7 (383) 222-26-74.
Fax: +7 (383) 222-70-28.
E-mail: vako40@yandex.ru

Образец цитирования:

В.А. Козлов «Недавние тимические эмигранты как клеточная основа формирования иммунного гомеостаза» // Медицинская иммунология, 2026. Т. 28, № 2. С. 223-240.
doi: 10.15789/1563-0625-RTE-3298

© Козлов В.А., 2026

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

V.A. Kozlov "Recent thymic emigrants as a cellular basis for the formation of immune homeostasis", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2026, Vol. 28, no. 2, pp. 223-240.
doi: 10.15789/1563-0625-RTE-3298

© Kozlov V.A., 2026

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

DOI: 10.15789/1563-0625-RTE-3298

Можно предположить, что такая оценка ляжет в основу до клинического выявления заболевания и утяжеления его течения.

Ключевые слова: тимус, старение, миграция Т-клеток, Т-регуляторные клетки, тимические эмигранты, иммунный гомеостаз, иммунопатология

RECENT THYMIC EMIGRANTS AS A CELLULAR BASIS FOR THE FORMATION OF IMMUNE HOMEOSTASIS

Kozlov V.A.

Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Abstract. Morphological basis of the homeostatic immune system is made up of lymphoid and hematopoietic organs, as well as numerous clusters of lymphoid cells scattered throughout various organs and tissues of the body. According to their morpho-functional significance, they are divided into central and peripheral organs. The thymic gland is the only place where T lymphocytes are produced. In the thymus, thymocytes undergo differentiation and proliferation, eventually leading to the formation of two T cell populations. The main issue is that there is no differentiation of T cells in the thymus into T cells of effector subpopulations. This is the prerogative of the periphery. However, before becoming effector cells at the periphery, T cells migrate from the thymus and remain in circulation for a certain time without settling in secondary lymphoid organs. These cells are no longer thymocytes, but they are not yet naive T cells on the periphery, being recent thymic emigrants (NTE). Thus, they represent a separate population of T cells, one of three dominant populations of T cells. Moreover, the cells of all these three macropopulations differ from each other in a number of morphofunctional characteristics. NTE cells become the object of evaluating their quantitative and qualitative characteristics. It turned out that in many diseases with immunopathogenetic component (and, possibly, in all of them), the number of NETs decreases depending on the type of disease and its stage of development. In some cases, there is evidence of changes in percentage of Treg cells and other T cells among NETs, as well as changing ratios of CD4⁺ and CD8⁺T cells. These changes in the relative contents of different subpopulations among NETs are associated with pathogenesis of underlying disease. Thus, it seems to be a strong necessity to develop comprehensive methods of quantitative and qualitative assessment of the population of NTE cells as targets for both diagnosis and therapy of immunocompromised diseases. One may assume that such an assessment will form the diagnostic basis before clinical detection of the disease and/or aggravation of its course.

Keywords: thymus, aging, T cell migration, T regulatory cells, thymic emigrants, immune homeostasis, immunopathology

Введение

Вводная о трех макропопуляциях Т-клеток

Имеется два центральных органа иммунной системы, это костный мозг и тимус. Если говорить о первостепенной важности среди них, то конечно пальма первенства принадлежит костному мозгу, ибо он и только он является источником клеток, потомков полипотентных стволовых кроветворных клеток, являющихся предшественниками тимоцитов и мигрирующих из костного мозга в тимус, начиная с эмбрионального периода и продолжая в течение всего онтогенеза. В тимусе мигрировавшие в него костномозговые предшественники претерпевают ряд дифференцировочно-пролиферативных процессов [93], которые заканчиваются накоплением в мозговом веществе тимусе трех популяций: одно-позитивных CD4⁺ и CD8⁺T-клеток, а также регулятор-

ных FoxP3⁺Treg-клеток. Следует обратить внимание, что процесс миграции предшественников из костного мозга является регулируемым процессом с уменьшением как количества мигрантов из костного мозга в тимус (earlyT lineage progenitor), так и их пролиферативной активности в процессе инволюции тимуса и при ряде патологий [57]. Безусловно, следует изучать факторы, влияющие на их выход из костного мозга с последующей возможностью их терапевтического применения. Следующая стадия их развития заключается в миграции их из тимуса на периферию с приобретением таких маркёров, как CD45RA⁺CD31⁺. Одним из главных маркеров Т-клеток мигрантов из тимуса является маркер TREC (T cell receptor excision circles), побочный продукт рекомбинации генов, после перестройки которых из цепи ДНК вырезается участок, образующий эксцизи-

онное кольцо. Именно эта субпопуляция клеток с маркером ТREC является основной частью популяции клеток недавних мигрантов из тимуса (НТЭ), часть из которых не экспрессируют его после деления. В процессе созревания на периферии НТЭ клеток они экспрессируют новый маркер CD45RO и теряют маркер CD31. Считается, что маркерами НТЭ (недавние тимические эмигранты) являются CD31⁺PTK7⁺CR1⁺CR2⁺ (CR-рецепторы комплемента) [16], из которых потеря маркера PTK7, при сохранности маркера CD31, указывает на созревание НТЭ до nT-клеток [3].

В принципе, популяции Т-клеток можно разделить на три большие макропопуляционные группы: клетки “домочадцы” тимуса (Т-клетки с TCR различной аффинности, Treg-клетки), недавние тимические эмигранты (НТЭ) (Т-клетки с TCR низкой аффинности и Treg) и, наконец, наивные Т-клетки дифференцировочные потомки тимических эмигрантов, также как и созревающие Treg. Эти три макропопуляции можно и нужно разделять по клеточным маркерам, по ряду функциональных и метаболических характеристик [73, 80, 81]. Предполагается, что при ряде патологий к макропопуляции НТЭ присоединятся Т-клетки с TCR высокой аффинности, которые должны были погибнуть в тимусе, но в результате нарушения процесса негативной селекции мигрируют из него, становясь индукторами аутоиммунной патологии [11]. К сожалению, в литературе нет данных о процентном содержании внутри НТЭ интактных Т-клеток и Treg ни в норме, ни в патологии. Кроме того, отсутствуют данные о числе Т-клеток с высокоаффинным рецептором, мигрирующих из тимуса при патологических состояниях. Оба этих показателя, очевидно, имеют большое значение для оценки состояния иммунной системы в данном конкретном случае при данной конкретной патологии, и выступать в роли предиктора начала и развития какого-либо заболевания.

Следовательно, необходимо четкое представление на наличии в организме трех макропопуляций Т-клеток, состоящих из клеток тимуса, из клеток НТЭ и, наконец, из Т-клеток различной зрелости и разной функциональной значимости, располагающихся на периферии в селезенке, лимфатических узлах и в лимфоидных скоплениях в разных органах и тканях. Именно последняя макропопуляция Т-клеток является, главным образом, объектом фундаментальных и клинических исследований с точки зрения изучения их участия в патогенезе основных заболеваний современного человека. Однако, накапливаются экспериментальные и клинические данные, свидетельствующие о регистрации целого ряда изменений в популяции Т-клеток НТЭ, что

по новому ставит вопрос о необходимости исследований по данной проблеме, учитывая что клетки НТЭ являются предшественниками всех Т-клеток на периферии и что уже эти изменения могут лежать в основе развития иммунопатологических заболеваний. В принципе, следует думать, что отдельные, а может и не отдельные, изменения в активности клеток в периферийной макропопуляции являются результатом полома пролиферативно-дифференцировочных процессов в Т-клетках тимусной макропопуляции, что должно стать целевой задачей последующих исследований.

Функционирование макропопуляции недавних тимических эмигрантов (НТЭ)

В организме человека существует приблизительно 2×10^{11} наивных Т-клеток, экспрессирующих примерно 1010 различных ТКР (рецепторы Т-клеток), способных узнавать различные пептиды антигенов, включая патогены и антигены трансформированных клеток, презентруемые АПК (антиген-презентирующие клетки) в составе комплекса МНС-II для активации CD4⁺ Т-клеток и в составе комплекса МНС-I для активации CD8⁺Т-клеток [13]. Следует принимать во внимание, что источником всего этого множества Т-клеток являются их предшественники, зародившиеся в тимусе и мигрирующие из него по мере созревания. Необходимо помнить все время, что все те изменения в активности Т-клеток на периферии, которые регистрируются при самых различных заболеваниях, являются, по-видимому, главным образом результатом их изменений во время пребывания в одном из центральных органов иммунной системы, в тимусе. Следовательно, все наивные Т-клетки на периферии являются отдифференцированными потомками недавних тимических эмигрантов-НТЭ [13].

На основе экспрессии различных маркеров тимоциты у мышей можно разделить на 4 различные субпопуляции, определяющие поочередность онтогенетического развития. Разделение базируется на различиях в экспрессии CD69, 6C10, Qa2 молекул, что позволило разделить TCRαβ⁺CD4⁺CD8⁻ тимоциты на 4 субпопуляции: SP1 (single positive) (6C10⁺CD69⁺), SP2 (6C10-CD69⁺), SP3 (CD69-Qa2⁻) и SP4 (CD69-Qa2⁺), где наиболее зрелыми были клетки субпопуляции SP4 и когда по мере стадийного развития возрастает пролиферативная активность и способность синтезировать [51]. Интересно, что блокада созревания тимоцитов на стадии SP3-в-SP4 обнаружена у мышей с дефектом функции Aire гена [91, 92]. Оказалось, что именно на стадии SP4 (single positive) тимоциты фенотипа CD69-HSAloQa2 приобретают активность у взрослых мышей для

миграции из тимуса, при этом они экспрессируют на более высоком уровне S1P (sphingosine-1-phosphate receptor), S1P1 и CD62L, по сравнению с другими незрелыми single positive T-клетками.

Миграция тимоцитов зависит от сигнала sphingosine-1-phosphate (S1P), необходимого для выхода тимоцитов из тимуса [56, 66, 79]. После негативной селекции в мозговом веществе тимуса зрелые T-клетки экспрессируют sphingosine-1-phosphate receptor 1 (S1PR1) с ответственностью к S1P для последующей миграции из тимуса. Интересно, что преждевременная экспрессия S1PR1 на тимоцитах связано с развитием аутоиммунитета, возможно, вследствие неполноценной негативной селекции. Источниками S1P являются эритроциты, в тимусе перициты, а участие эндотелиальных клеток заключается в экспрессии S1P транспортера Spns2, связанного с обеспечением миграции тимоцитов. Локальная секреция S1P эндотелиальными клетками является ключевым моментом для процесса миграции клеток из тимуса

По крайней мере 5 видов рецептор-лиганда взаимодействий включены в процесс миграции клеток из тимуса на периферию, включая: между sphingosine-1-phosphate (S1P) и его рецептором S1PR, хемокином stromal-derived factor (SDF)-1 и врожденным рецептором CXCR4, CCL19 и его рецептором CCR7, CCL25 и CCR9, CCL22 и CCR4. Причем, каждое из этих взаимодействий существенно влияет на процесс миграции тимоцитов из тимуса, которая подвержена циркадному ритму в течение суток [58]. Так, например, S1P1 дефицитные тимоциты не мигрируют из тимуса и обуславливают развитие гиперплазии мозгового вещества тимуса и снижению числа НТЭ на периферии, со всеми вытекающими последствиями [45].

Эндотелий тимуса вносит свой вклад в регуляцию S1P-зависимой миграции тимоцитов экспрессией S1P transporter spinster homolog 2 (Spns2). Делеция Spns2 обуславливает накопление зрелых тимоцитов внутри тимуса [30]. Регулятор актлина Coronin-1A (Coro1a) также играет существенную роль в процессе миграции тимоцитов из тимуса. Точечная мутация в гене, кодирующим Coro1a, найденная у Cataract Shionogi (CTS) линии мышей, обуславливает накопление в тимусе сингел-позитивных тимоцитов и уменьшение величины НТЭ на периферии, играя ключевую роль в регуляции процесса миграции тимоцитов из тимуса [70]. Описаны и другие факторы, которые так или иначе оказывают влияние на процесс миграции клеток из тимуса с последующим формированием популяции НТЭ. К последним можно отнести такие факторы транскрипции как Foxi1, KLF2, а также ряд других факторов, таких как

Egr1, Ag, LTβR (lymphotoxin receptor), AHR (aryl hydrocarbon receptor) [45], а также хемокины и рецепторы к ним CXCR4, CCR7, CCL19 [77].

Следует подчеркнуть, что процесс миграции тимоцитов из тимуса на периферию, когда после выхода они сначала становятся клетками недавними тимусными эмигрантами (НТЭ) с характеристиками, отличными от клеток “домочадцев” в тимусе, является довольно сложным, со многими регуляторными воздействиями, что несомненно влияет на возможность возникновения иммунопатологических реакций в случае их нарушений. Несомненно, что необходимо знание этих факторов, влияющих на миграцию тимоцитов из органа с поиском возможных факторов их корригирующих, ибо все эти нарушения, начавшись в тимусе, будут оказывать влияние на формирование макропопуляции НТЭ, с последующим вкладом в патогенез иммунокомпрометированных заболеваний.

Подсчитано, что НТЭ с маркерами CD31⁺CD45RO⁺RA⁻ составляют около 5% T-клеток в периферической крови. От рождения до старости число TREC клеток с маркером CD31⁺ уменьшалось в 10 раз [46]. По всей вероятности, имеются индивидуальные различия в количестве НТЭ не зависимо от возраста, что имеет прямое отношение к увеличенному риску заболеваемости COVID-19 при низких значениях количества НТЭ. Более того, эти же данные могут иметь отношение чувствительности вообще к любой инфекции [67].

Показано, что клетки НТЭ имеют ряд функциональных отличий от зрелых nT-клеток. Так, например, клетки НТЭ имеют модифицированный репертуар TCR (рецептор T-клеток) с большим по длине CDR3. В принципе это позволяет клеткам с CDR3 с большей аффинностью реагировать с комплексом из «ГКГС + пептид», в то время как клетки с более коротким CDR3 могут не контактировать с пептидом, а только с ГКГС. По такому принципу, очевидно, клетки взаимодействуют в процессе негативной селекции. По-видимому, потенциально ауто-реактивные клетки НТЭ, экспрессирующие длинные CDR3, удаляются при встрече с лигандами в лимфоидной ткани на периферии [40]. Само по себе, разнообразие TCR клеток НТЭ превосходят значения у nT-клеток на периферии и у НТЭ оно (разнообразие) изменяется от времени выхода клеток из тимуса. Данные свидетельствуют о том, что у НТЭ с маркерами CD31⁺CD45RA⁺RO⁻ длина теломер превышает значения у nT-клеток с маркерами CD31⁻CD45RA⁺RO⁻, что свидетельствует о большей репликативной истории последних [46].

Интересно, что НТЭ Т-клетки мышей с отсутствием экспрессии PD-1^{-/-} при переносе лимфопеническим реципиентам индуцировали развитие аутоиммунной патологии, в то время как у НТЭ нормальных мышей этот эффект НТЭ не регистрировался, то есть у первых отсутствовала способность к иммуносупрессии [75]. По мнению авторов, эти данные свидетельствуют о способности клеток НТЭ становиться толерантными к тем аутоантигенам на периферии, клетки с TCR, к которым не подверглись процессу негативной селекции в тимусе. Складывается впечатление, что клетки НТЭ становятся первым этапом формирования периферической толерантности к тем антигенам, к которым Т-клетки в тимусе не прошли негативную селекцию, до того, как периферическая толерантность классическим путем формируется с помощью участия супрессорных клеток Treg. Возможно, в дополнение к сказанному выше, оказалось, что клетки НТЭ значительно легче трансформируются в iTreg под влиянием TGF- β в толерогенных условиях, где одним из механизмов данного процесса является повышенная чувствительность НТЭ к retinoic кислоте при наличии большей, по сравнению с nT-клетками, экспрессии у них α - и β -рецепторов к кислоте, с чем связано повышение экспрессии FoxP3 в клетках на фоне снижения продукции ими провоспалительного IFN γ [7].

CD4⁺НТЭ характеризуются пониженной способностью обуславливать экспрессию IL-2R (CD25) высокой аффинности после активации, а также пониженной пролиферативной активностью [9]. По сравнению со зрелыми CD4⁺ Т-клетками НТЭ продуцируют меньше IL-2, IFN γ , TNF α , и IL-4 при стимуляции в не поляризирующих Th0 условиях [36, 65]. Дополнительно, НТЭ продуцируют меньше IFN γ и IL-17 при стимуляции, соответственно, в условиях поляризирующих Th1 и Th17 [36]. В то же время, НТЭ продуцируют больше IL-4, IL-5 и IL-13 по сравнению со зрелыми Т-клетками при стимуляции в Th2 поляризирующих условиях. Подобного рода изменения описаны и для клеток CD8⁺НТЭ.

Было обнаружено, что НТЭ реагируют более эффективно, чем nT-клетки в ответ на действие IL-7, хотя число рецепторов к этому цитокину было меньше у первых, чем у вторых. IL-7 индуцировал в НТЭ более высокий уровень фосфорилиции STAT5, чем у nT-клетках, высокий уровень экспрессии Vcl-2, а в nT-клетках – низкий уровень. В целом IL-7 в клетках НТЭ программирует способность выживать в неизменном состоянии, но он стимулирует пролиферативную активность nT-клеток. Получается, что эти механизмы действия IL-7 обуславливают возможность сосуществования и тех, и других клеток в условиях

пониженного уровня цитокина с поддержанием двух аспектов Т-клеточного гомеостаза, где НТЭ отвечают за сохранность разнообразия клеточного репертуара, а nT-клетки имеют отношение к контролю делению [49].

Было показано, что пропорция клеток CD4:CD8 среди НТЭ выше, чем среди nT-клеток (наивные Т-клетки) на периферии. С возрастом значения пропорции этих клеток среди НТЭ уменьшается, возможно, за счет снижения пролиферации CD4 клеток и увеличения пролиферации вторых [9, 35]. В старости, возможно, усиливается рециркуляция Т-клеток в тимус с периферии. Предполагается, что ремигрирующие в тимус с периферии Treg оказывают негативное влияние на образование в тимусе новых тимоцитов с функцией Treg [76]. Нет данных о возможной ремиграции в тимус с периферии nT-клеток (не Treg) и об их возможном влиянии на воспроизводство в тимусе будущих НТЭ. Оказалось, что CD4 клетки НТЭ более чувствительны к супрессорному действию Treg, чем зрелые nT-клетки как в условиях *in vitro*, так и *in vivo*. С другой стороны, клетки НТЭ являются основным источником новых Treg на периферии, трансформируясь в rTreg (периферические или индуцированные) клетки под влиянием того же TGF- β . Более того, клетки НТЭ Treg в основном обеспечивают формирование толерантности к неродственному трансплантату [16, 62]. Очевидно, существуют те самые внутриклеточные механизмы, которые отвечают за повышенную чувствительность клеток НТЭ и которые могли бы стать мишенью для факторов либо усиливающих действие TGF- β при необходимости увеличивать количество rTreg для подавления аутоагрессивности Т-клеток эффекторов, либо подавляющих для снижения активности Treg при опухолевом росте. Представляется важной возможная информация о процентном отношении количества НТЭ, дифференцирующихся в rTreg, а также и в наивные Т-клетки. Если окажется, что этот процент меняется в зависимости от патологии, то тогда он может стать симптомом развития той или иной иммунопатологии. При контактах с аутоантигенами CD4 и CD8 клетки НТЭ становятся толерантными к аутоантигенам, слабее пролиферируют и секретируют меньше IL-2 и IFN γ , экспрессируют меньше генов, связанных с клеточной анергией. Кроме того, клетки НТЭ менее способны индуцировать развитие диабета в организме реципиентов. Однако, при наличии воспалительного процесса клетки НТЭ CD4⁺ и CD8⁺ становятся клетками эффекторами и пролиферируют с одинаковой интенсивностью, как и nT-клетки, продуцируя равное количество IL-2 и приобретают способность индуцировать аутоиммунные реакции [29]. Понятно, что не

все НТЭ соприкасаются с воспалительным окружением, становясь клетками эффекторами, но зная механизмы данной функциональной трансформации и число клеток НТЭ, которые будут подвергаться данному процессу, можно было бы найти способы регулировать его и снижать возможность негативного его влияния.

Представляются весьма важными данные о временных характеристиках миграции из тимуса Treg и других Т-клетках. Было показано, что тимэктомия мышей на 3-е сутки после рождения обуславливала развитие у них в дальнейшем аутоиммунной патологии, которая полностью курировалась введением Treg от взрослых мышей. Авторы делают вывод о том, на 3-е сутки Treg еще не мигрируют из тимуса на периферию, и они не входят в состав НТЭ в эти сроки. Недостаточным количеством Treg авторы объясняют полом толерантности, наблюдаемый у мышей в неонатальный период [28]. Можно предполагать, что в данном случае при запаздывании миграции Treg из тимуса у интактных животных, по каким-либо причинам, в организме развивается аутоиммунная патология. Но ведь возможны и другие условия, когда миграции Treg из тимуса будет опережать или совпадать с миграцией из тимуса не Treg-клеток, тогда можно, по-видимому, думать о возможном развитии онкопатологии или хронизации воспалительных процессов, когда Treg-клетки получают некое временное преимущество в подавлении развивающегося патологического процесса.

Отмечается снижение количества клеток мигрантов из тимуса в процессе старения, но важно, что миграция тимоцитов сохраняется до конца жизни. Подсчитано, что в среднем число НТЭ равняется у человека $1,7 \times 10^7$ CD4⁺ клеток в день. При этом число клеток, покидающих тимус прогрессивно снижается с возрастом от ~16 млн клеток в день в молодом зрелом возрасте до ~1 млн клеток в возрасте после 65 лет [88], т.е. почти в 20 раз уменьшается количество НТЭ к 60-летнему возрасту [72]. Если учесть, что все эти цифры характеризуют изменения с возрастом числа клеток НТЭ, то представляет значительный интерес пропорциональное содержание среди них CD4⁺, CD8⁺ и Treg, либо пропорция не меняется всех этих клеток, либо она меняется и может стать предиктором развития того или иного иммунокомпromетированного заболевания. Делались попытки использовать параметры НТЭ по числу sTREC для определения хронологического возраста. Однако оказалось, что иммунный статус пациентов с различными заболеваниями вносит существенные девиации в оценку истинного возраста с помощью этого подхода [12].

И все же полученные данные при оценке содержания tTreg тимусного происхождения могут говорить о возможных пропорциональных изменениях количества tTreg среди НТЭ. Показано, что в процессе возрастной инволюции в тимусе число последних увеличивается с возрастом на фоне уменьшения количества клеток не Treg. При этом было обнаружено увеличение количества tTreg НТЭ у старых мышей в селезенке. Именно эти процессы увеличения числа tTreg в тимусе и среди НТЭ в норме обеспечивает баланс регуляторных клеток Treg, необходимый для подавления развития аутоиммунной патологии в норме, которая будет развиваться при нарушении этого баланса [59].

Принимая во внимание, что клетки НТЭ в конце концов дозревают на периферии до зрелых nT-клеток и Treg, при оценке состояния в организме Т-клеточного звена иммунной системы следует учитывать, что механизмы этого созревания могут меняться при различных заболеваниях с их влиянием на иммунопатогенез. Например, показано, что в норме механизмы созревания клеток НТЭ не зависят от IL-7 и от взаимодействия с комплексом из аутоантигена и ГКГС [26] и, очевидно, связаны с активностью транскрипционного репрессора NKAP [41]. Существенный вклад в процесс формирования толерантности к аутоантигенам на ранних этапах постэмбрионального развития вносит молекулы CD5 (67 kDa типа I трансмембранный гликопротеин) и VTLA (CD 272 -негативный регулятор антигенных рецепторов на разных клетках), которые экспрессируются на клетках НТЭ. Экспрессия на последних VTLA вместе с PD-1 подавляют возможную аутоагрессивность клеток НТЭ, потенциально реализуемую экспрессией на НТЭ CD5 молекулы, отвечая за индукцию периферийной иммуно толерантности. Показано, что экспрессия VTLA (негативный регулятор антигенных рецепторов на Т- и В-лимфоцитах, дендритных клетках, включая CD5) снижена на НТЭ в селезенке у мышей по сравнению со зрелыми Т-клетками, а экспрессия CD5 (трансмембранный гликопротеин, принадлежащий к высоко консервированному семейству протеиновых рецепторов с функцией мусорщиков рецепторов богатых цистеином) наоборот повышена. Предполагается, что именно повышенная экспрессия CD5 на НТЭ обуславливает их большую чувствительность к комплексу аутопептид-ГКГС, что согласуется с большей аутореактивностью и аутоиммунным потенциалом НТЭ при дефицитной экспрессией на НТЭ PD-1. Показано, что потеря экспрессии на НТЭ либо VTLA, либо PD-1 может быть причиной развития аутоиммунной патоло-

гии, что свидетельствует об их активном участии в установлении толерантности на периферии, особенно в новорожденный период, когда практически все Т-клетки на периферии являются НТЭ [1]. По всей вероятности, толерантность здесь формируется к тем аутоантигенам, к которым в тимусе не сформировалась центральная толерантность и Т-клетки со специфическим рецептором не погибли в тимусе, а мигрировали на периферию, находясь среди НТЭ. Нельзя исключить, что здесь мы имеем дело с одним из механизмов формирования периферийных Treg.

Описано не только влияние возраста на количество НТЭ, но и влияние пола. Оказалось, что у женщин количество НТЭ (определяли по числу sTREC) превышает значения у мужчин вплоть до 61-летнего возраста. При этом в обеих группах пациентов регистрировалось снижение числа НТЭ с возрастом. Возможно, по мнению авторов, это связано с большей продолжительностью жизни НТЭ на периферии у женщин, чем у мужчин. При этом не отмечалось различия по числу наивных Т-клеток ($CD3^+CD45RA^+CD62L^+$) на периферии. Учитывая более высокую смертность среди мужчин, чем среди женщин от пневмонии и вируса гриппа, по мнению автора, это можно объяснить большим разнообразием специфичностей TCR у женщин со способностью отвечать к большему разнообразию антигенов [64]. Однако, следует думать, что именно этот показатель лежит в основе большей встречаемости аутоиммунной патологии у женщин, чем у мужчин. Данные свидетельствуют о том, что мужские половые гормоны стабилизируют активность AIRE в клетках тимуса с подавлением миграции тимоцитов из тимуса с помощью негативной селекции. В то же время, женские половые гормоны дестабилизируют активность этого фактора, в результате чего на периферию мигрирует большее число клеток с аутоагрессивностью, не прошедших негативной селекции [22, 60].

НТЭ и беременность

Результаты исследований свидетельствуют о том, что во время нормальной беременности отмечается снижение общего числа НТЭ, также, как и числа НТЭ-Treg. Данные говорят об участии клеток НТЭ-Treg в процессе супрессии при беременности, когда последние активно дифференцируются вплоть до родов в $CD45RA^-CD31^-$ Treg клетки памяти на фоне уменьшения пропорции НТЭ/зрелые nTreg и увеличения супрессорной активности наивных $CD45RA^+$ Treg [95]. В то же время, при преэклампсии регистрировалась увеличенная дифференцировка НТЭ-Treg в клетки Treg памяти $CD45RA^-CD31^+$ и супрессорная активность НТЭ-Treg и nTreg была значительно

снижена по сравнению с таковой при нормальной беременности и здоровых пациенток. При этом распределение тимусных НТЭ-Treg не изменялось, но отсутствовала дифференцировка в $CD31^-$ Treg-клетки памяти у клеток НТЭ- и $CD31^+$ Treg-клеток памяти на фоне отсутствия усиления пролиферации $CD31^+$ Treg, необходимой для проявления активности у $CD31^-$ Treg-клеток памяти. Фактически, данные свидетельствуют о дефекте супрессорной активности у $CD45RA^+$ Treg, но не у $CD45RA^-$ Treg-клеток. Супрессорная активность во время нормальной беременности формируется, в первую очередь, за счет усиленной пролиферации НТЭ-Treg, но не за счет пролиферации зрелых nTreg. Интересно, что у здоровых небеременных женщин общий пул $CD4^+CD127^{low+/-}FoxP3^+$ Treg содержал 17% НТЭ-Treg также как и зрелых nTreg и пропорция НТЭ:зрелые Treg равнялось 1.0. Так как процент зрелых nTreg не менялся во время беременности, число НТЭ-Treg снижалось, возможно, в силу их прямой дифференцировки в $CD31^-$ Treg-клетки памяти, то пропорция НТЭ:nTreg равнялось уже 0,7.

Показано, что выделенные от здоровых небеременных женщин НТЭ-Treg и зрелые nTreg обладают высокой супрессорной активностью, в то время как общий пул наивных $CD45RA^+$ Treg, состоящий из НТЭ-Treg и зрелых nTreg в пропорции 1:1 показывал уменьшенную супрессорную активность. Напротив, супрессорная активность общего пула наивных $CD45RA^+$ Treg от нормальных беременных женщин была выше и содержала в 1,5 больше зрелых nTreg, чем НТЭ-Treg. Очевидно, что пропорция НТЭ:зрелые nTreg в пределах общего пула наивных $CD45RA^+$ Treg может оказывать существенное влияние на его супрессорную активность. Несомненно, что эти данные следует учитывать при оценке супрессорной активности Treg при различных заболеваниях с иммунопатогенезом.

Предполагается, что временное уменьшение эмиграции Treg из тимуса гарантирует сниженную пропорцию НТЭ:зрелые nTreg с увеличенной дифференцировкой НТЭ-Treg в клетки памяти Treg для поддержания супрессорной активности общего пула $CD4^+CD127^{low+/-}FoxP3^+$ Treg при наличии постоянно стимуляции иммунной системы в течение беременности [84].

Снижение миграции из тимуса НТЭ с функцией Treg обнаружено у беременных женщин при преэклампсии по сравнению с условиями при нормальной беременности, что сопровождается уменьшением супрессорного потенциала Treg на периферии при патологии со всеми вытекающими

ми клиническими характеристиками течения беременности [83].

НТЭ в онтогенезе

Принято считать, что у новорожденных практически все, или почти все, Т-клетки в периферической крови (Пкр) следует относить к популяции НТЭ. У взрослых мышей НТЭ относятся к более зрелой SP4 (single positive) популяции с фенотипом CD69⁺Qa2⁺ по сравнению SP3 клетками фенотипа CD69⁺Qa2⁻. При этом пропорция НТЭ ко всему числу тимоцитов оставалась постоянной на протяжении жизни, несмотря на уменьшение общего числа клеток в тимусе в процессе старения [91]. Однако оказалось, что НТЭ у новорожденных и у взрослых мышей различаются между собой по ряду признаков. Подсчитано, что процент НТЭ среди CD4⁺ клеток был выше у новорожденных, чем у взрослых мышей, который уменьшался с возрастом с 20% в среднем возрасте до 3% в 6-месячном возрасте. Т-клеток, экспрессирующих CD3 и CD28, больше у новорожденных НТЭ, чем у взрослых, а клеток, экспрессирующих Qa2 и αβTCR у первых меньше, чем у вторых. Было обнаружено, что новорожденные НТЭ продуцируют больше IL-4, IL-2 и IFNγ, чем взрослые НТЭ. Кроме того, было обнаружено, что клетки НТЭ только у новорожденных пролиферируют в ответ на IL-7 через TCR без участия стимулирующего фактора [61]. По сравнению с CD8⁺nT-клетками CD8⁺НТЭ содержат меньше цитолитических предшественников, и они продуцируют меньше TNF в ответ на действие анти-CD3 и CD28 антител. В принципе, предполагается, что НТЭ новорожденных представляют собой незрелую стадию развития НТЭ взрослых [91]. Было найдено, что пропорция CD31⁺IL-8⁺НТЭ у преждевременно родившихся детей (29 недель) была значительно ниже, чем у родившихся в срок. При этом у первых риск заболеть респираторными заболеваниями в первый год был в 3 раза, чем у вторых [69]. По всей вероятности, эти данные свидетельствуют о важной роли клеток НТЭ в процессе формирования нормальной структуры иммунокомпетентных клеток на периферии. При этом оказалось, что НТЭ реагируют на способ питания. Показано, что пропорция Treg среди НТЭ у новорожденных 3-х недельного возраста, вскормленных грудным молоком, в разы превышает значения у новорожденных, где использовалась искусственная диета [54]. При этом пролиферативный ответ лимфоцитов НТЭ новорожденных и продукция ими провоспалительных цитокинов у первых были снижены по сравнению со значениями у новорожденных с искусственным вскармливанием, а супрессорная активность Treg из НТЭ была выше с более высокой экспрессией антигенов ГКГС [90]. Таким

образом, перед НТЭ стоит важнейшая онтогенетическая задача: обеспечить активную борьбу с патогенами и сохранить целостность иммуноструктурного гомеостаза у новорожденных.

Оказалось, что темп снижения числа НТЭ различается с возрастом. Он более выражен в первые 5 лет жизни по сравнению со взрослой жизнью (23-58 лет.) В последнем случае регистрировалась также снижение НТЭ с возрастом среди CD4⁺ и CD8⁺ клеток [71].

Снижение количества НТЭ, по-видимому, может стать фактором прогнозирования развития заболевания. Показано, что у пациентов с наличием антинуклеарных аутоантител, у которых не диагностируется основное заболевание, снижено количество НТЭ фенотипа CD4⁺CD3⁺CD45RA⁺CD45RO⁻CD31⁺CD25⁻, по сравнению с контролем без наличия аутоантител. При этом регистрировалось снижение числа наивных Т-клеток фенотипа CD45RA⁺CCR7⁺ в циркуляции у пациентов с наличием аутоантител и увеличение процентного содержания Т-клеток центральной памяти (CD45RA⁻CCR7⁺), клеток эффекторов памяти (CD45RA⁻CCR7⁻) и терминально дифференцированных клеток эффекторов памяти (CD45RA⁺CCR7⁻) [18]. Интересно, что несмотря на отсутствие у пациентов с наличием аутоантител клинических признаков основного заболевания, у них регистрировалось увеличение содержания Th17, и повышение уровней TGF-β и IFNγ. К сожалению, в статье нет данных об аффинности TCR Т-клеток среди НТЭ, также как нет данных о процентном содержании Treg среди НТЭ. Создается впечатление, что появление аутоантител в данном случае не является нарушением в тимусе процесса негативной селекции с миграцией на периферию Т-клеток с высокоаффинным рецептором для аутоантигена, что, по-видимому, неминуемо привело бы к развитию аутоиммунной патологии. Так как увеличение процентного содержания в циркуляции клеток памяти может свидетельствовать о прошедшей гомеостатической пролиферации у пациентов в результате чем-либо вызванной лимфопении, то тогда можно думать, что появление аутоантител у пациентов данной группы является результатом накопления Т-клеток с TCR против аутоантигенов, но с меньшей клеточной аутоагрессивностью против тех клеточных элементов, которые напрямую не имеют отношения к патогенезу аутоиммунных заболеваний.

Изменения в популяции клеток НТЭ при гемобластозах

Число НТЭ фенотипа CD4⁺CD45⁺CD31⁺ было снижено у больных лимфопролиферативными заболеваниями, по сравнению с донорами, что несомненно свидетельствует о вовлечении тиму-

са в патогенез заболеваний. Было обнаружено, что после проведения химиотерапии с последующей трансплантации аутологичных стволовых кроветворных клеток число НТЭ восстанавливалось до уровня у доноров через 1 год после трансплантации клеток [5]. Так как костный мозг является источником клеток предшественников тимоцитов, можно думать, что именно они ответственны за восстановления числа НТЭ у больных. С другой стороны, сниженное количество НТЭ у больных до лечения может свидетельствовать о торможении миграции предшественников тимоцитов из костного мозга в тимус, а последующее уменьшение числа НТЭ может говорить о нарушениях в нормальном функционировании иммунной системы с формированием иммунодефицитного состояния.

Было обнаружено, что у пациентов с острой миелоидной лейкемией (ОМЛ) количество НТЭ клеток значительно снижено, по сравнению с контролем. Количество НТЭ оценивали по числу Rec- α sjTRECс среди CD3⁺, CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток. Было снижено значительно также и количество TRBV субпопуляций sjTRECс клеток и TRBV-BD1 sjTRECс клеток у с ОМЛ [52]. Интересно, что в периферической крови у здоровых женщин уровень sjTRECс в отношении CD3⁺Т-клеток, клеток периферической крови и CD8⁺Т-клеток у пациенток был, соответственно, выше, чем у мужчин. Также и в детском возрасте, уровень sjTRECс был выше у здоровых девочек, чем у мальчиков [63].

Показано, что при трансплантации клеток аллогенного костного мозга реципиентам при различных гемобластозах развивается реакция трансплантат против хозяина, часто заканчивающаяся летальным исходом пациента, на фоне снижения количества НТЭ и числа Treg. Оказалось, что проведенная терапия методом экстракорпорального фотофереза обуславливало значительное увеличение количества и НТЭ (CD4⁺CD31⁺CD45RA⁺), и Treg. Данные авторов свидетельствует о том, что проведенная терапевтическая процедура положительно влияла, прежде всего, на восстановление функции тимуса и может стать ведущим лабораторным показателем контролирования эффективности проводимой терапии [6]. Восстановление числа CD4⁺CD31⁺CD45RA⁺НТЭ через год после трансплантации аллогенного костного мозга при гемобластозах может свидетельствовать о восстановлении функции тимуса как органа. При этом полученные данные свидетельствуют о прямой зависимости от сниженного числа НТЭ до трансплантации сниженная выживаемость пациентов после трансплантации клеток костного мозга, выраженность острой РТПХ и чувствительность

к бактериальной инфекции [78]. У пациентов с миеломой также отмечалась связь между сниженным уровнем НТЭ до трансплантации клеток аутологичного костного мозга и чувствительностью к инфекции после трансплантации клеток [74].

Было зарегистрировано значительное снижение числа клеток НТЭ (оценивали по числу TREC клеток) в периферической крови пациентов с хронической миелоидной лейкемии. Подчас, ни одной TREC клетки не определялась среди 40.000 Т-клеток. Это снижение числа НТЭ было даже более выраженным, чем при острой лимфоидной лейкемии. Результаты свидетельствуют о несомненном снижении числа клеток, мигрирующих из тимуса на периферию. При этом снижение числа НТЭ равномерно отмечалось как среди CD4⁺, так и среди CD8⁺Т-клеток. Показано, что число НТЭ CD8⁺ клеток у женщин превышало значения у мужчин, что в принципе соответствует данным по содержанию в норме НТЭ клеток у здоровых женщин и мужчин [52]. Эти данные, несомненно, свидетельствуют об измененной функции миграции клеток из тимуса, следствием чего является нарушение поддержания Т-клеточного гомеостаза и сформированного иммунодефицита у пациентов с ХМЛ. Эффективность проводимой чек-поинт анти-PD-1 связана с уровнем НТЭ до начала лечения [27]. Высокий уровень НТЭ после трансплантации костного мозга пациентам с лейкемией был связан с уменьшением признаков обострения заболевания, снижением заболеваемости от инфекций, уменьшением случаев смертности [14].

Изменения в популяции клеток НТЭ при аутоиммунной патологии

Данные литературы свидетельствуют об уменьшении количества НТЭ при различных заболеваниях с аутоиммунным патогенезом, таких как ревматоидный полиартрит, СКВ, рассеянный склероз, идиопатическая воспалительная миопатия, синдром Sjogren и другие. При этом отмечалась тенденция уменьшения числа НТЭ (оценивали методом TREC) с возрастом пациентов и по мере проведения иммуносупрессивной терапии пациентам. Было обнаружено, что число НТЭ у пациентов снижалось при осложнении основного заболевания различными инфекциями, когда количество НТЭ при инфекциях было ниже значений у пациентов без инфекций. Предполагается, что показатели НТЭ могут выступить в роли предикторов инфекционного осложнения при аутоиммунных патологиях [44].

Представляет значительный интерес данные по больным с ревматоидным артритом (РА). У больных с РА отмечается снижение производства *de novo* Т-клеток в тимусе, снижение числа НТЭ [85]. У пациентов этой группы регистри-

руется наличие лимфопении [85]. Наконец, у пациентов с РА обнаружены данные, свидетельствующие об увеличении у них олигоклональности TCR [86]. Следовательно, здесь мы видим цепочку взаимосвязанных патогномичных событий, каждое из которых несет на себе симптом патологического аутоиммунного процесса, когда снижение числа НТЭ приводит к развитию лимфопении, восстановление которой связано с процессом гомеостатической пролиферации с увеличением числа клеток памяти и снижением поликлональности TCR. В принципе, эти данные дают основание говорить о возможном увеличении у пациентов с РА проявлений онкологической патологии. Имеются данные об увеличении случаев гемобластозов у пациентов с РА, по сравнению с группой контроля. Предполагается, что снижение числа НТЭ у пациентов является результатом внутритимусных событий, а не результатом уменьшения миграции из костного мозга клеток предшественников тимоцитов. Возможно, это связано с TNF α , т.к., проведение анти-TNF терапии обуславливало повышение уровня НТЭ почти до нормальных значений [85]. Принципиально важными следует считать данные о снижении содержания Treg среди НТЭ.

Вряд ли следует оспаривать положение о том, что аутоиммунный процесс на периферии является результатом миграции из тимуса Т-клеток с высоко аффинным рецептором для аутоантигенов. Другое дело, какова причина данного процесса? С одной стороны, это может быть результатом нарушений у данных клеток готовности к более интенсивной миграции из тимуса, на фоне сниженной миграционной активности у Treg. С другой стороны, при дифференцировке Т-клеток в тимусе в органе создаются условия для увеличенной дифференцировки клеток с увеличенной аффинностью TCR в ущерб клеткам с более низкой аффинностью, т.е. в ущерб дифференцировки в Treg, что и выражается сниженным содержанием последних среди НТЭ. По крайней мере показано на модели у мышей, что у них не формируется толерантность к определенным эритроцитарным антигенам и в их крови определяются лимфоциты с аутоагрессивностью против эритроцитов. Оказалось, что эти клетки принадлежат к популяции НТЭ, и что при созревании на периферии в nT-клетки они становятся толерантными к аутоантигенам эритроцитов с экспрессией CD73hiFRhi маркеров. По всей вероятности, этими НТЭ клетками являются CD4⁺ мигранты и вполне вероятно, что гены AIRE и Fezf2, отвечающие за гибель тимоцитов в тимусе с высокоаффинными рецепторами для аутоантигенов, не охватывают достаточное количество аутоантигенов для презентации их тимоцитам и опреде-

ленная их часть мигрирует на периферию в виде НТЭ с готовностью реагировать на аутоантигены. Предполагается, что антигены эритроцитов не презентуются в тимусе эпителиальными клетками и к ним не формируется центральная толерантность, которая формируется на периферии с помощью механизмов анергии и/или истощения в nT-клетках, а также индукции Treg [89].

В отдельных исследованиях не было найдено различий в количествах НТЭ CD4⁺CD45RA⁺CD31⁺ Т-клеток, определяемых по числу TREC позитивных клеток (T cell receptor excision circle) у пациентов с juvenile idiopathic arthritis (JIA) и у здоровых доноров [53]. Однако, в других исследованиях было обнаружено значительное снижение количества НТЭ у пациентов JIA с негативными данными по уровню РФ во время обострения заболевания. При этом авторы не нашли корреляции между уровнем TREC и возрастом пациентов, активностью и продолжительностью заболевания, эффективностью терапии [39]. Если учитывать данные о снижении числа НТЭ при многих аутоиммунных заболеваниях, то следует думать, что негативные результаты в первом случае являются результатом различий в клинической картине заболевания у пациентов разных авторов.

Патогенез некоторых аутоиммунных заболеваний, таких как сахарный диабет 1 типа, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, системная красная волчанка и миастения гравис (MG), основан на дисфункциональных Treg [20]. Это дает основание предположить, что в индукции этих патологий принимают участие те НТЭ, среди которых либо снижен процент мигрантов Treg, не обеспечивающих формирование периферической толерантности к эпитомам антигенов, являющихся мишенью специфических Т-клеток эффекторов, либо среди НТЭ содержатся значимый процент Т-клеток с высокоаффинным TCR, которые не прошли процесс негативной селекции под влиянием каких-либо нарушений, и активность которых на периферии не смогли подавить местные Treg. Так, при диабете 1-го типа было обнаружено снижение общего числа Treg на фоне уменьшения НТЭ среди Treg [17]. Авторы предполагают, что эти данные могут стать диагностическим признаком наличия у пациентов диабета 1 типа в отличие от здоровых. То есть, по существу, диабет данного типа развивается на фоне снижения супрессорных механизмов с неспособностью подавить формирование аутоиммунного процесса. С другой стороны было показано, что у мышей генотипа NOD с врожденным развитием диабета 1-го типа снижение содержания Treg среди НТЭ было не за счет их воспроизводства в тимусе, где оно было вполне нормальное, а в виду

увеличения среди НТЭ процента Т-клеток, будущих клеток Т-эффекторов, индукторов аутоиммунного процесса [94]. Следовательно, в данном случае аутоиммунный диабет развивался за счет разбалансировки соотношения Treg с Т-клетками эффекторами, индукторами развития аутоиммунного процесса. Авторы связывают этот процесс с микробиомом у мышей, возможно, влияющим на активность AIRE гена, отвечающего за процесс негативной селекции в тимусе, связанную с миграцией тимоцитов с высоко аффинным рецептором для аутоантигенов на периферию.

RRMS (рецидивирующий-ремиттирующий рассеянный склероз) patients характеризуется ранним началом инволюции тимуса с уменьшением миграции клеток из тимуса с компенсаторной гомеостатической пролиферацией на периферии [23]. Было показано, что у пациентов PPMS (первичный прогрессирующий рассеянный склероз) также регистрировалась ранняя инволюция тимуса с уменьшением числа мигрантов из тимуса, которая была более выражена, чем у пациентов RRMS [34]. У молодых пациентов с RRMS число CD4 и CD8 TREC клеток было снижено по сравнению с данными в контроле в 8 и 6 раз, соответственно. При этом ни длина теломер, ни теломеразная активность в Т-клетках у пациентов не отличались от значений в контроле. Предполагается, что более выраженное снижение пропорции CD4⁺НТЭ по сравнению с CD8⁺НТЭ-клетками может говорить об уменьшении среди НТЭ пропорции Treg [42]. Данные свидетельствуют о том, что снижение количества НТЭ у пациентов с рассеянным склерозом начинается еще до начала развития. Предполагается, что компенсаторная гомеостатическая пролиферация у данных пациентов может вносить весомый вклад в патогенез данного аутоиммунного заболевания в силу накопления Т-клеток памяти с настроенностью реагировать против аутоантигенов.

Было показано, что количество CD31⁺ коэкспрессирующих CD4⁺CD25⁺CD45RA⁺CD45RO⁻FoxP3⁺ Treg (НТЭ-Treg) в периферической крови уменьшалось с возрастом пациентов и значительно снижалось у пациентов с MS (multiple sclerosis) [33], более заметно у молодых пациентов. Уменьшенная de novo генерация НТЭ-Treg на периферии компенсировалась увеличением пропорции Treg-клеток памяти, стабилизируя общее количество Treg-клеток. Таким образом, в разительном контрасте с общим количеством Treg, которое не менялось в течение MS, уровень субпопуляции наивных Treg, коэкспрессирующих CD31, был заметно снижен в образцах периферической крови, полученных от пациентов. Снижение выработки НТЭ-Treg de novo при

рассеянном склерозе происходило независимо от клинических параметров.

В принципе, данные о снижении числа Treg в составе НТЭ могут говорить об этом показателе как о предикторе формирования аутоиммунной патологии в организме, если учесть о его снижении при самых различных заболеваниях с аутоиммунных, практически тождественным, патогенезом.

Оказалось, что в периферической крови пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) определялось сниженное количество НТЭ (определяли по числу TREC позитивных клеток) как CD4⁺, так и CD8⁺Т-клеток. Причем, снижение числа НТЭ определялось только в период обострения заболевания, но не в период ремиссии. Период обострения течения СКВ характеризуется также увеличением числа Т-клеток на периферии, экспрессирующих маркеры активации и дифференцировки, значительной потерей теломерной ДНК и увеличенной активности теломераз в клетках периферической крови [82]. К сожалению, авторы не определяли число Treg среди клеток НТЭ. Если предположить, что их число также снижалось, как и количество CD4⁺CD8⁺Т-клеток, то, возможно, это будет иметь отношение к снижению супрессорной активности Treg при СКВ, одного из определяющих признаков иммунопатогенеза данного заболевания.

Представляют интерес данные, что при аутоиммунной патологии отмечается увеличение олигоклональности Т-клеточных рецепторов [32, 55]. Если учитывать, что увеличение олигоклональности Т-клеточного рецептора, как правило, является результатом процесса гомеостатической пролиферации, сопровождающего лимфопению на периферии, тогда следует думать, что и в данных случаях олигоклональность является результатом ранее прошедшей лимфопении. С другой стороны, следует думать и о снижении среди НТЭ содержания клеток с супрессорной активностью. Нельзя забывать и о том, что развитие аутоиммунной патологии базируется на миграции из тимуса клеток с рецепторами против аутоантигенов, не прошедших негативную селекцию с последующей индукцией на периферии аутоиммунного процесса. Возможно, олигоклональность Т-клеточных рецепторов является результатом нарушений в тимусе процессов пролиферации и дифференцировки клеток во время их стадийного пребывания в корковом и мозговом отделах тимуса, когда, например, торможение дифференцировки S3 клеток в S4 обуславливает формирование аутоиммунной патологии на периферии. Выше уже говорилось о целом ряде механизмов внутри тимуса, обеспечивающих миграцию клеток из органа на периферию. Счи-

тается, что S1P receptor 1 (S1PR1), а G протеин-связанный с клеточным поверхностным рецептором, играет основную роль в руководстве S1PR1⁺ тимоцитов по направлению градиента липидной сигнальной молекулы sphingosine-1-phosphate (S1P) в пределах тимуса. Это связующая ось зависит от экспрессии S1PR1 зрелыми тимоцитами и продукции лиганды S1P [100–102]. Нарушения данной оси обуславливают пертурбацию процесса миграции клеток из тимуса с уменьшением числом Т-клеток на периферии и накоплением зрелых тимоцитов в тимусе. Описано, что главным источником S1P в крови являются эритроциты и вторичным – эндотелиальные клетки [2, 77].

В оценке роли НТЭ в патогенезе того или иного заболевания, по-видимому, следует исследовать не только содержание НТЭ в периферической крови, но и в различных органах и тканях, куда НТЭ могут мигрировать и где они приобретают характеристики наивных Т-клеток. Так показано, что уровень НТЭ (оценивали по числу TREC клеток) в периферической крови был практически одинаковым у больных воспалительными заболеваниями кишечника и у здоровых. Но в тоже время было обнаружено значительное увеличение числа НТЭ в слизистой оболочке кишечника у пациентов с язвенным колитом, но не у пациентов с болезнью Крона, по сравнению с пациентами без воспалительных процессов в кишечнике. Было найдено, что ни возраст пациентов, ни стадия заболевания не влияли на данный показатель. Предполагается, что увеличение содержания НТЭ в слизистой оболочке кишечника пациентов является результатом миграции в орган НТЭ из периферической крови [24]. Следует предполагать, что за участие НТЭ в патогенезе аутоиммунных заболеваний говорят данные о том, что тимэктомия, ликвидируя миграцию из тимуса НТЭ с высоко аффинными рецепторами для аутоантигенов, улучшает прогноз основного заболевания с благоприятным его течением [48].

Интересно, что при псориазе регистрируется снижение процентного содержания НТЭ среди лимфоцитов, периферической крови. При этом отмечается, что число НТЭ всегда был выше у женщин, чем у мужчин, как в контроле, так и у пациентов. На фоне снижения общего количества НТЭ при псориазе число CD8⁺ клеток превышало значения CD4⁺Т-клеток. В то время как, у пациенток с АД (атопический дерматит) изменения в содержании НТЭ практически не отличались от контрольных значений, число НТЭ CD8⁺ у мужчин пациентов заметно снижалось. Отмечалось снижение числа тимических мигрантов с возрастом пациентов с псориазом. CD4⁺ и CD8⁺Т-клеток было ниже у АД пациентов с высоким уровнем IgE, чем с более низким уровнем

глобулина, и изменение числа последних в большей степени коррелировало с тяжестью заболевания. Кстати, при экземе не отмечалась корреляция между числом TREC и тяжестью заболевания [47].

Было обнаружено что количество НТЭ (оценивали по числу TREC-клеток) было значительно уменьшено или даже совсем не определялось при таких заболеваниях, как SCID (severe combined immunodeficiency), LOCID (late onset combined immunodeficiency), АТ (1 ataxiatelangiectasia). По мнению авторов, эти данные могут стать основой разработки методов ранней диагностики указанных заболеваний задолго до первых клинических проявлений данных заболеваний [38].

Показано, что у пациентов с хроническими заболеваниями почек (ХЗП) регистрируется снижение количества НТЭ на фоне увеличения на периферии пропорции CD28⁺CD4⁺Т-клеток с их провоспалительными и цитотоксическими характеристиками и способностью индуцировать повреждение клеток [10, 43]. Оба эти показателя могут стать предикторами ухудшения течения заболевания и увеличения смертности. При трансплантации почек снижение количества НТЭ у реципиентов также коррелировало с увеличением смертности реципиентов [15]. Предполагается, что снижение числа НТЭ у пациентов с ХЗП, которые, как правило, связаны со старением организма, сопровождается уменьшением разнообразия TCR и снижением способности у Т-клеток удалять отдельные стареющие клетки организма клетками иммунной системы с поддержанием хронического воспалительного процесса, отягчающего течение основного заболевания [43, 87]. Оказалось, что через год после трансплантации почек показатели содержания клеток НТЭ (абсолютное количество и %) снижались при введении пациентам препарата анти тимоцитарного глобулина (АТГ). Однако, процентное содержание клеток НТЭ было напрямую связано с риском отторжения трансплантата, чем больше было первых, тем чаще отторгался трансплантат. Предполагается, что описанный эффект АТГ может быть связан с индуцированной им лимфопенией с последующей дифференцировкой клеток НТЭ в Th1 CD4⁺Т-клеток и их реакцией против антигенов трансплантата [4]. Было обнаружено, что уровень клеток НТЭ служил в качестве предиктора отторжения аллотрансплантата сердца, обусловленного антителами с увеличением риска отторжения при высоком уровне клеток НТЭ [68].

Изменения в популяции клеток НТЭ при солидных опухолях

Было обнаружено, что у пациентов с солидными опухолями (рак головы и шеи) также

регистрируется снижение количества НТЭ (оценивали по числу TREC клеток) наряду со снижением частоты в периферической крови наивных $CD8^+CD45RO^-CD27^+$ и $CD4^+CD45RO^-CD27^+$ Т-клеток [50]. При раке прямой кишки регистрировалось снижение количества клеток НТЭ и длины теломер в клетках крови, маркеры низкой активности тимуса и репликативного старения, соответственно, и высокого риска возникновения заболевания. Признаками негативного, прогрессирующего развития заболевания рака прямой кишки были маркеры микробной транслокации ЛПС и sCD14 в сыворотке крови, а также увеличенное содержание активированных $CD8^+$ клеток [31]. Оказалось, что у пациентов с раком груди и раком прямой кишки старше 70-ти лет также было обнаружено, по сравнению с контролем, уменьшение количества НТЭ с параллельным снижением среди НТЭ количества $CD8^+$ Т-клеток на фоне увеличения клеток памяти $CD8^+$ на периферии. Последнее авторы трактуют с точки зрения повышенного расхода на периферии цитотоксических $CD8^+$ лимфоцитов, участвующих в процессе формирования противоопухолевого иммунитета. Следует отметить обнаруженное авторами снижение количества НТЭ клеток с возрастом у контрольных неопухолевых пациентов [25].

Популяция НТЭ при вирусной патологии

У больных ВИЧ инфекцией регистрируется как снижение общего числа $CD4^+$ Т-клеток, так и количество НТЭ. Но что интересно, после проведенной активной противовирусной терапии количество НТЭ возросло. По мнению авторов, это свидетельствовало о регенеративных возможностях клеточного состава в тимусе [19, 21].

Через четыре недели после заражения SHIV89.6Pcy11 у синеглазых обезьян количество НТЭ значительно снизилось как в $CD3^+CD4^+$, так и в $CD3^+CD8^+$ Т-лимфоцитах инфицированных обезьян, тогда как у неинфицированных животных они оставались неизменными. За этим снижением числа НТЭ последовало постепенное восстановление количества НТЭ $CD3^+CD4^+$ Т-лимфоцитов, что положительно коррелировало с изменениями уровня циркулирующих $CD3^+CD4^+$ Т-клеток. В подгруппе $CD3^+CD8^+$ Т-клеток количество TREC оставалось значительно низким и обратно коррелировало с увеличением процентного содержания $CD3^+CD8^+$ Т-клеток. Эти данные свидетельствуют о том, что внутриректальная инфекция SHIV89.6Pcy11 у синеглазых обезьян по-разному влияет на содержание TRECs в популяциях $CD3^+CD4^+$ и $CD3^+CD8^+$ Т-клеток [8]. Необычные данные получены при изучении иммунопатогенеза цитомегаловирусной инфекции. Оказалось, что клетки $CD8^+$ сре-

ди клеток НТЭ при встрече с вирусом рекрутируются в клетки памяти эффекторы, в то время как эти же клетки зрелой популяции становятся клетками центральной памяти. Значимость этих данных еще следует оценить с точки зрения иммунопатогенеза обозначенной инфекции [37].

Заключение

Таким образом, многочисленные литературные данные свидетельствуют о том, что при многих и многих заболеваниях количество НТЭ снижается, по сравнению со здоровыми донорами. При этом оценивали число НТЭ по количеству как TREC, так и $CD31^+$ клеток. Эти данные говорят об уменьшении числа клеток, происходящих в тимусе и мигрирующих на периферию. Несомненно, снижение числа НТЭ будет причиной уменьшения числа наивных Т-клеток на периферии. Для необходимого количественного восстановления популяции Т-клеток на периферии будут подключаться механизмы гомеостатической пролиферации, конечная реализация которых обуславливает увеличение количество Т-клеток памяти с их потенциальной аутоагрессивностью и снижение поликлональности Т-клеточных рецепторов с потенциальным ростом опухолей. То есть, по существу, оценка числа НТЭ в динамике возрастного роста организма является лабораторным показателем оценки в организме потенциальной возможности появления аутоиммунного или онкологического заболевания. По идее, этот лабораторный показатель должен стать по клинической значимости с такими показателями наличия в организме воспалительного процесса как температура, как скорость оседания эритроцитов и др.

Следовательно, приведенные литературные данные говорят о необходимости обратить самое пристальное внимание на популяцию Т-клеток НТЭ с точки зрения ее количественной и качественной оценки при самых различных иммунопатологических состояниях. Учитывая тот факт, что среди НТЭ находятся, прежде всего, $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-клетки предшественники пТ-клеток на периферии, а также Treg-клетки, следует подумать о необходимости пропорциональной оценки содержания среди НТЭ названных выше клеточных субпопуляций. Можно предположить, что такая оценка субпопуляционной структуры НТЭ даст предварительную в онтогенезе информацию о возможном развитии той, или иной иммунопатологии в будущем, при измененной пропорции, скажем, Treg в сторону их увеличения с предполагаемым развитием онкопатологии, или в сторону их уменьшения, с предполагаемым развитием аутоиммунной патологии. По-видимому,

пропорциональная оценка клеток среди НТЭ может лечь в основу контролирования тяжести конкретного заболевания. Имеются основания думать о том, что пропорциональная оценка содержания среди НТЭ CD4⁺ и CD8⁺ клеток может стать оценочным звеном содержания на перифе-

рии различных субпопуляций клеток Th и цитотоксических CD8⁺ лимфоцитов, что несомненно будет иметь большое значение для постановки правильного диагноза заболевания с иммунопатогенезом и выбора мишень-опосредованного комплексного метода иммунотерапии.

Список литературы / References

1. Adegoke A.O., Thangavelu G., Chou T.-F., Petersen M.I., Kakugawa K., May J.F., Joannou K., Wang Q., Ellestad K.K., Boon L., Bretscher P.A., Cheroutre H., Kronenberg M., Baldwin T.A., Anderson C.C. Internal regulation between constitutively expressed T cell co-inhibitory receptors BTLA and CD5 and tolerance in recent thymic emigrants. *Open Biol.*, 2024, Vol. 14, no. 10, 240178. doi: 10.1098/rsob.240178.
2. Allende M.L., Dreier J.L., Mandala S., Proia R.L. Expression of the sphingosine 1-phosphate receptor, S1P1, on T-cells controls thymic emigration. *J. Biol. Chemistry*, 2004, Vol. 279, no. 15, pp. 15396-15401.
3. Bains I., Yates A.J., Callard R.E. Heterogeneity in thymic emigrants: implications for thymectomy and immunosenescence. *PLoS ONE*, 2013, Vol. 8, no. 2, e49554. doi: 10.1371/journal.pone.0049554.
4. Bamoulid J., Courivaud C., Crepin T., Carron C., Gaiffé E., Roubiou C., Moulin L.C.B., Frimat L., Rieu P., Mousson C., Durrbach A., Heng A.-E., Rebibou J.-M., Saas P., Ducloux D. Pretransplant thymic function predicts acute rejection in antithymocyte globulin-treated renal transplant recipients. *Kidney Int.*, 2016, Vol. 89, no. 5, pp. 1136-1143.
5. Batorov E.V., Tikhonova M.A., Kryuchkova I.V., Sergeevicheva V.V., Sizikova S.A., Ushakova G.Y., Batorova D.S., Gilevich A.V., Ostanin A.A., Shevela E.Y., Chernykh E.R. CD4⁺ memory T cells retain surface expression of CD31 independently of thymic function in patients with lymphoproliferative disorders following autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Int. J. Hematol.*, 2017, Vol. 106, no. 1, pp. 108-115.
6. Beattie B., Cole D., Nicholson L., Leech S., Taylor A., Robson H., Guest J., Wang X.N., Gennery A.R. Limited thymic recovery after extracorporeal photopheresis in a low-body-weight patient with acute graft-versus-host disease of the skin. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2016, Vol. 137, no. 6, pp. 1890-1893.e1.
7. Bhaumik S., Giffon T., Bolinger D., Bolinger D., Kirkman R., Lewis D.B., Weaver C.T., Randolph D.A. Retinoic acid hypersensitivity promotes peripheral tolerance in recent thymic emigrants. *J. Immunol.*, 2013, Vol. 190, no. 6, pp. 2603-2613.
8. Bona R., Macchia I., Baroncelli S., Negri D.R.M., Leone P., Pavone-Cossut M.R., Catone S., Buffa V., Ciccozzi M., Heeney J., Fagrouch Z., Titti F., Cara A. T cell receptor excision circles (TRECs) analysis during acute intrarectal infection of cynomolgus monkeys with pathogenic chimeric simian human immunodeficiency virus. *Virus Res.*, 2007, Vol. 126, no. 1-2, pp. 86-95.
9. Boursalian T.E., Golob J., Soper D.M., Cooper C.J., Fink P.J. Continued maturation of thymic emigrants in the periphery. *Nat. Immunol.*, 2004, Vol. 5, no. 4, pp. 418-425.
10. Carrasco E., Gomez de Las Heras M.M., Gabande-Rodriguez E., Desdin Mico G., Aranda J.F., Mittelbrunn M. The role of T cells in age-related diseases. *Nat. Rev. Immunol.*, 2022, Vol. 22, no. 2, pp. 97-111.
11. Chan A.Y., Anderson M.S. Central tolerance to self revealed by the autoimmunoregulator. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2015, Vol. 1356, no. 1, pp. 80-89.
12. Cho S., Seo H.J., Lee J.H., Kim M.Y., Lee S.D. Influence of immunologic status on age prediction using signal joint T cell receptor excision circles. *Int. J. Legal. Med.*, 2017, Vol. 131, pp. 1061-1067.
13. Chopp L., Redmond C., O'Shea J.J., Schwartz D.M. From thymus to tissues and tumors: a review of T cell biology. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2023, Vol. 151, no. 1, pp. 81-97.
14. Clave E., Lisini D., Douay C., Giorgiani G., Busson M., Zecca M., Charron D., Bernardo M. E., Toubert A., Locatelli F. A low thymic function is associated with leukemia relapse in children given T-cell-depleted HLA-haploidentical stem cell transplantation. *Leukemia*, 2012, Vol. 26, no. 8, pp. 1886-1888.
15. Courivaud C., Bamoulid J., Crepin T., Gaiffé E., Laheurte C., Saas P., Ducloux D. Pretransplant thymic function predicts is associated with patient death after kidney transplantation. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 1653. doi: 10.3389/fimmu.2020.01653.
16. Cunningham C.A., Helm E.Y., Fink P.J. Reinterpreting recent thymic emigrant function: Defective or adaptive? *Curr. Opin. Immunol.*, 2018, Vol. 51, pp. 1-6.
17. de Souza Nogueira J., Gomes T.R., Secco D.A., Silva de Almeida I., da Costa A.S.M.F., Cobas R.A., dos Santos Jr.G.C., Gomes M.B., Porto L.C. Type 1 Diabetes Brazilian patients exhibit reduced frequency of recent thymic emigrants in regulator CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T cells. *Immunol. Lett.*, 2024, Vol. 267, 106857. doi: 10.1016/j.imlet.2024.106857.
18. dei Zotti F., Moriconi C., Qiu A., Miller A., Hudson K.E. Distinct CD4⁺ T cell signature in ANA-positive young adult patient. *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 13, 972127. doi: 10.3389/fimmu.2022.972127.

19. Dion M.L., Poulin J.F., Bordi R., Sylvestre M., Corsini R., Kettaf N., Dalloul A., Boulassel M.R., Debré P., Routy J.P., Grossman Z., Sékaly R.P., Cheyrier R. HIV infection rapidly induces and maintains a substantial suppression of thymocyte proliferation. *Immunity*, 2004, Vol. 21, no. 6, pp. 757-768.
20. Dominguez-Villar M., Hafler D.A. Regulatory T cells in autoimmune disease. *Nat. Immunol.*, 2018, Vol. 19, pp. 665-673.
21. Douek D.C., McFarland R.D., Keiser P.H., Gage E.A., Massey J.M., Haynes B.F., Polis M.A., Haase A.T., Feinberg M.B., Sullivan J.L., Jamieson B.D., Zack J.A., Picker L.J., Koup R.A. Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV Infection. *Nature*, 1998, Vol. 396, no. 6712, pp. 690-695.
22. Dragin N., Bismuth J., Cizeron-Clairac G., Biferi M.G., Berthault C., Alain Serraf A., Nottin R., Klatzmann D., Cumano A., Barkats M., Le Panse R., Berrih-Aknin S. Estrogen-mediated downregulation of AIRE influences sexual dimorphism in autoimmune diseases. *J. Clin. Invest.*, 2016, Vol. 126, no. 4, pp. 1525-1537.
23. Duszczyszyn D.A., Williams J.L., Mason H., Lapierre Y., Antel J., Haegert D.G. Thymic involution and proliferative T cell responses in multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.*, 2010, Vol. 221, no. 1-2, pp. 73-80.
24. Elgbratt K., Kurlberg G., Hahn-Zohric M., Hörnquist E.H. Rapid migration of thymic emigrants to the colonic mucosa in ulcerative colitis patients. *Clin. Exp. Immunol.*, 2010, Vol. 162, no. 2, pp. 325-336.
25. Falci C., Giancesin K., Sergic G., Giunco S., De Ronch I., Valpione S., Soldà C., Fiduciae P., Lonardi S., Zanchetta M., Keppeld S., Brunello A., Zafferri V., Manzatoc E., De Rossi A., Zagonale V. Immune senescence and cancer in elderly patients: Results from an exploratory study. *Exp. Gerontol.*, 2013, Vol. 48, no. 12, pp. 1436-1442.
26. Fink P.J., Hendricks D.W. Post-thymic maturation: young T cells assert their individuality. *Nat. Rev. Immunol.*, 2011, Vol. 11, no. 8, pp. 544-549.
27. Flaherty K.R., Kucykowicz S., Schroth J., Traves W., Mincham K.T., Finney G.E. Efficacy of PD-1 checkpoint inhibitor therapy in melanoma and beyond: are peripheral T cell phenotypes the key? *Immunother. Adv.*, 2023, Vol. 3, no. 1, *ltad026*. doi: 10.1093/immadv/ltad026.
28. Fontenot J.D., Dooley J.L., Farr A.G., Rudensky A.Y. Developmental regulation of Foxp3 expression during ontogeny. *J. Exp. Med.*, 2005, Vol. 202, no. 7, pp. 901-906.
29. Friesen T.J., Ji Q., Fink P.J. Recent thymic emigrants are tolerated in the absence of inflammation. *J. Exp. Med.*, 2016, Vol. 213, no. 6, pp. 913-920.
30. Fukuhara S., Simmons S., Kawamura S., Inoue A., Orba Y., Tokudome T., Sunden Y., Arai Y., Moriwaki K., Ishida J., Uemura A., Kiyonari H., Abe T., Fukamizu A., Hirashima M., Sawa H., Aoki J., Ishii M., Mochizuki N. The sphingosine-1-phosphate transporter Spns2 expressed on endothelial cells regulates lymphocyte trafficking in mice. *J. Clin. Invest.*, 2012, Vol. 122, no. 4, pp. 1416-1426.
31. Giunco S., Petrara M.R., Bergamo F., del Bianco P., Zanchetta M., Carmona F., Zagonel V., De Rossi A., Lonardi S. Immune senescence and immune activation in elderly colorectal cancer Patients. *Aging*, 2019, Vol. 11, no. 11, pp. 3864-3875.
32. Grom A.A., Hirsch R. T-cell and T-cell receptor abnormalities in the immunopathogenesis of juvenile rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2000, Vol. 12, no. 5, pp. 420-424.
33. Haas J., Fritzsching B., Trübswetter P., Korporal M., Milkova L., Fritz B., Vobis D., Krammer P.H., Suri-Payer E., Wildemann B. Prevalence of newly generated naive regulatory T cells (Treg) is critical for Treg suppressive function and determines Treg dysfunction in multiple sclerosis. *J. Immunol.*, 2007, Vol. 179, no. 2, pp. 1322-1330.
34. Haegert D.G., Hackenbroch J.D., Duszczyszyn D., Fitz-Gerald L., Zastepa E., Mason H., Lapierre Y., Antel J., Bar-Or A. Reduced thymic output and peripheral naïve CD4 T-cell alterations in primary progressive multiple sclerosis (PPMS). *J. Neuroimmunol.*, 2011, Vol. 233, no. 1-2, pp. 233-239.
35. Hale J.S., Boursalian T.E., Turk G.L., Fink P.J. Thymic output in aged mice. *PNAS*, 2006, Vol. 103, no. 22, pp. 8447-8452.
36. Hendricks D.W., Fink P.J. Recent thymic emigrants are biased against the T-helper type 1 and toward T-helper type 2 effector lineage. *Blood*, 2011, Vol. 117, no. 4, pp. 1239-1249.
37. Hilt Z.T., Reynaldi A., Steinhilber M., Zhang S., Wesnak S.P., Smith N.L., Davenport M.P., Rudd B.D. Recent thymic emigrants are preferentially recruited into the memory pool during persistent infection. *bioRxiv*, 2025, 2025.02.06.636722. doi: 10.1101/2025.02.06.636722.
38. Hiroki H., Moriya K., Uchiyama T., Hirose F., Endo A., Sato .I, Tomaru Y., Sawakami K., Shimizu N., Ohnishi H., Morio T., Imai K. A high-throughput TREC- and KREC-based newborn screening for severe inborn errors of immunity. *Pediatr. Int.*, 2015, Vol. 67, no. 1, e15872. doi: 10.1111/ped.15872.
39. Horvath D., Kayser C., Silva C.A.A., Terreri M.T., Hilário M.O., Andrade L.E. Decreased recent thymus emigrant number in rheumatoid factor-negative polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2010, Vol. 28, no. 3, pp. 348-353.
40. Houston E.G. Jr., Fink P.J. MHC drives TCR repertoire shaping, but not maturation, in recent thymic emigrants. *J. Immunol.*, 2009, Vol. 183, no. 11, pp. 7244-7249.
41. Hsu F.-C., Pajerowski A.G., Nelson-Holte M., Sundsbak R., Shapiro V.S. NKAP is required for T cell maturation and acquisition of functional competency. *J. Exp. Med.*, 2011, Vol. 208, no. 6, pp. 1291-1304.
42. Hug A., Korpora M., Schroder I., Haas J., Glatz K., Storch-Hagenlocher B., Wildemann B. Thymic export function and T cell homeostasis in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *J. Immunol.*, 2003, Vol. 171, no. 1, pp. 432-437.

43. Iio K., Kabata D., Iio R., Shibamoto S., Watanabe Y., Morita M., Imai Y., Hatanaka M., Omori H., Isaka Y. Decreased thymic output predicts progression of chronic kidney disease. *Immun. Ageing*, 2023, Vol. 20, no. 1, 8. doi: 10.1186/s12979-023-00333-z.
44. Itakura T., Sasaki H., Hosoya T., Umezawa N., Saito T., Iwai H., Hasegawa H., Sato H., Hirakawa A., Imai K., Morio T., Kimura N., Yasuda S. The role of TRECs/KRECs as immune indicators that reflect immunophenotypes and predict the risk of infection in systemic autoimmune diseases. *Immunol. Med.*, 2025, Vol. 48, no. 3, pp. 233-244.
45. Jin R., Zhang J., Chen W. Thymic Output: Influence Factors and Molecular Mechanism. *Cell. Mol. Immunol.*, 2006, Vol. 3, no. 5, pp. 341-350.
46. Junge S., Kloeckener-Gruissem B., Zufferey R., Keisker A., Salgo B., Fauchere J.C., Scherer F., Shalaby T., Grotzer M., Siler U., Seger R., Gungör T. Correlation between recent thymic emigrants and CD31⁺ (PECAM-1) CD4⁺ T cells in normal individuals during aging and in lymphopenic children. *Eur. J. Immunol.*, 2007, Vol. 37, no. 11, pp. 3270-3280.
47. Just H.L., Deleuran M., Vestergaard C., Deleuran B., Thestrup-Pedersen K. T-cell receptor excision circles (TREC) in CD4⁺ and CD8⁺ T-cell subpopulations in atopic dermatitis and psoriasis show major differences in the emission of recent thymic emigrants. *Acta Derm. Venereol.*, 2008, Vol. 88, no. 6, pp. 566-572.
48. Kaminskj H.J., Kusner L.L., Cutter G.R., le Panse R., Wright C.D., Perry Y., Wolfe G.I. Does surgical removal of the thymus have deleterious consequences? *Neurology*, 2024, Vol. 102, no. 12, e209482. doi: 10.1212/WNL.000000000209482.
49. Kim H.K., Waickman A.T., Castro E., Flomerfelt F.A., Hawk N.V., Kapoor V., Telford W.G., Gress R.E. Distinct IL-7 signaling in recent thymic emigrants versus mature naïve T cells controls T-cell homeostasis. *Eur. J. Immunol.*, 2016, Vol. 46, no. 7, pp. 1669-1680.
50. Kuss I., Schaefer C., Godfrey T.E., Ferris R.E., Harris J.M., Gooding W., Whiteside T.L. Recent thymic emigrants and subsets of naïve and memory T cells in the circulation of patients with head and neck cancer. *Clin. Immunol.*, 2005, Vol. 116, no. 1, pp. 27-36.
51. Li J., Li Y., Yao J.-Y., Jin R., Zhu M. Z., Qian X. P., Zhang J., Fu Y. X., Wu L., Zhang Y., Chen W.F. Developmental pathway of CD4⁺CD8⁻ medullary thymocytes during mouse ontogeny and its defect in Aire^{-/-} mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007, Vol. 104, no. 46, pp. 18175-18180.
52. Li Y., Geng S., Yin Q., Chen S., Yang L., Wu X., Li B., Du X., Schmidt C.A., Przybylski G.K. Research Open Access Decreased level of recent thymic emigrants in CD4⁺ and CD8⁺T cells from CML patient. *J. Transl. Med.*, 2010, Vol. 8, no. 47. doi: 10.1186/1479-5876-8-47.
53. Lorenzi A.R., Morgan T.A., Anderson A., Catterall J., Patterson A.M., Foster H.E., Isaacs J.D. Thymic function in juvenile idiopathic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2009, Vol. 68, no. 6, pp. 983-990.
54. Lorenzini M., Toldi G. The proportion of recent thymic emigrant lymphocytes in breastfed and formula fed term neonates. *Nutrients*, 2023, Vol. 15, no. 4, 1028. doi: 10.3390/nu15041028.
55. Massengill S.F., Goodenow M.M., Sleasman J.W. SLE nephritis is associated with an oligoclonal expansion of intrarenal T cells. *Am. J. Kidney Dis.*, 1998, Vol. 31, no. 3, pp. 418-426.
56. Matloubian M., Lo C.G., Cinamon G., Lesneski M.J., Xu Y., Brinkmann V., Allende M.L., Proia R.L., Cyster J.G. Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S1P receptor 1. *Nature*, 2004, Vol. 427, pp. 355-360.
57. Min H., Montecino-Rodriguez E., Dorshkind K. Reduction in the developmental potential of intrathymic T cell progenitors with age. *J. Immunol.*, 2004, Vol. 73, no. 1, pp. 245-250.
58. Minaduola M., Aili A., Bao Y., Peng Z., Ge Q., Jin R. The circadian clock sets a spatial-temporal window for recent thymic Emigrants. *Immunol. Cell Biol.*, 2022, Vol. 100, no. 9, pp. 731-741.
59. Oh J., Wang W., Thomas R., Su D.-M. Capacity of tTreg generation is not impaired in the atrophied thymus. *Plos Biol.*, 2017, Vol. 15, no. 11, e2003352. doi: 10.1371/journal.pbio.2003352.
60. Onji M., Penninger J.M. RANKL and RANK in cancer Therapy. *Physiology*, 2023, Vol. 38, no. 3, pp. 110-124.
61. Opiela S.J., Koru-Sengul T., Adkins B. Murine neonatal recent thymic emigrants are phenotypically and functionally distinct from adult recent thymic emigrants. *Blood*, 2009, Vol. 113, no. 22, pp. 5635-5643.
62. Paiva R.S., Linoa A.C., Bergmana M.-L., Caramalhob I., Sousab A.E., Zelenaya S., Demengeota J. Recent thymic emigrants are the preferential precursors of regulatory T cells differentiated in the periphery. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2013, Vol. 110, no. 6, pp. 6494-6499.
63. Petridou E., Klimentopoulou A.E., Moustaki M., Kostrikis L.G., Hatzakis A., Trichopoulos D. Recent thymic emigrants and prognosis in T- and B-cell childhood hematopoietic malignancies. *Int. J. Cancer*, 2002, Vol. 101, no. 1, pp. 74-77.
64. Pido-Lopez J., Imami N., Aspinnall R. Both age and gender affect thymic output: more recent thymic migrants in Females than males as they age. *Clin. Exp. Immunol.*, 2001, Vol. 125, no. 3, pp. 409-413.
65. Priyadharshini B., Welsh R.M., Greiner D.L., Gerstein R.M., Brehm M.A. Maturation-dependent licensing of naïve T cells for rapid TNF production. *PloS ONE*, 2010, Vol. 5, no. 11, e15038. doi: 10.1371/journal.pone.0015038.
66. Resop R.S., Douaisi M., Craft J., Jachimowski L.C., Blom B., Uittenbogaart C.H. Sphingosine-1 phosphate/sphingosine-1-phosphate receptor 1 signaling is required for migration of naïve human T cells from the thymus to the periphery. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2016, Vol. 138, no. 2, pp. 551-557.

67. Roux H.M., Marouf A., Dutrieux J., Charmeteau-DeMuylder B., Figueiredo-Morgado S., Avettand-Fenoel V., Cuvelier P., Naudin C., Bouaziz F., Geri G., Couëdel-Courteille A., Squara P., Marullo S., Cheynier R. Genetically determined thymic function affects strength and duration of immune response in COVID-19 patients with pneumonia. *Sci. Adv.*, 2023, Vol. 9, no. 38, eadh7969. doi: 10.1126/sciadv.adh7969.
68. Sannier A., Stroumza N., Caligiuri G., le Borgne-Moynier M., Andreato F., Senemaud J., Louedec L., Even G., Gaston A.T., Deschildre C., Couvelard A., Ou P., Cheynier R., Nataf P., Dorent R., Nicoletti A. Thymic function is a major determinant of onset of antibody-mediated rejection in heart transplantation. *Am. J. Transplant.*, 2018, Vol. 18, no. 4, pp. 964-971.
69. Scheible K.M., Emo J., Laniewski N., Baran A.M., Peterson D.R., Holden-Wiltse J., Bandyopadhyay S., Straw A.G., Huyck H., Ashton J.M., Tripi K.S., Arul K., Werner E., Scalise T., Maffett D., Caserta M., Ryan R.M., Reynolds A.M., Ren C.L., Topham D.J., Pryhuber G.S. T cell developmental arrest in former premature infants increases risk of respiratory morbidity later in infancy. *JCI Insight*, 2018, Vol. 3, no. 4, e96724. doi: 10.1172/jci.insight.96724.
70. Shioh L.R., Roadcap D.W., Paris K., Watson S.R., Grigorova I.L., Lebet T., An J., Xu Y., Jenne C.N., Föger N., Sorensen R.U., Goodnow C.C., Bear J.E., Puck J.M., Cyster J.G. The actin regulator coronin 1A is mutant in a thymic egress-deficient mouse strain and in a patient with severe combined immunodeficiency. *Nat. Immunol.*, 2008, Vol. 9, no. 11, pp. 1307-1315.
71. Steffens C.M., Al-Harathi L., Shott S., Yogev R., Landay A. Evaluation of thymopoiesis using T cell receptor excision circles (TRECs): differential correlation between adult and pediatric TRECs and naïve phenotypes. *Clin. Immunol.*, 2000, Vol. 97, no. 2, pp. 95-101.
72. Steinmann G.G., Klaus B., Muller-Hermelink H.K. The involution of the ageing human thymic epithelium is independent of puberty. A morphometric study. *Scand. J. Immunol.*, 1985, Vol. 22, no. 5, pp. 563-575.
73. Sun L., Su Y., Jiao A., Wang X., Zhang B. T cells in health and disease. *Transduct. Target. Ther.*, 2023, Vol. 8, no. 1, 235. doi: 10.1038/s41392-023-01471-y.
74. Svaldi M., Lanthaler A.J., Dugas M., Lohse P., Pescosta N., Straka C., Mitterer M. T-cell receptor excision circles: a novel prognostic parameter for the outcome of transplantation in multiple myeloma patients. *Br. J. Haematol.*, 2003, Vol. 122, no. 5, pp. 795-801.
75. Thangavelu G., Parkman J.C., Ewen C.L., Uwiera R.R., Baldwin T.A., Anderson C.C. Programmed death-1 is required for systemic self-tolerance in newly generated T cells during the establishment of immune homeostasis. *J. Autoimmun.*, 2011, Vol. 36, no. 3-4, pp. 301-312.
76. Thiault N., Darrigues J., Adoue V., Gros M., Binet B., Perals C., Leobon B., Fazilleau N., Joffre O.P., Robey E.A., van Meerwijk J.P., Romagnoli P. Peripheral regulatory T lymphocytes recirculating to the thymus suppress the development of their precursors. *Nat. Immunol.*, 2015, Vol. 16, no. 6, pp. 628-634.
77. Tong Q., Yao L., Su M., Yang Y.-G., Sun L. Thymocyte migration and emigration. *Immunol. Lett.*, 2024, Vol. 267, 106861. doi: 10.1016/j.imlet.2024.106861.
78. Toubert A., Glauzy S., Douay C., Clave E. Thymus and immune reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in humans: never say never again. *Tissue Antigens*, 2012, Vol. 79, no. 2, pp. 83-88.
79. Tsai H.C., Han M.H. Sphingosine-1-Phosphate (S1P) and S1P Signaling Pathway: Therapeutic Targets in Autoimmunity and Inflammation. *Drugs*, 2016, Vol. 76, no. 11, pp. 1067-1079.
80. van den Broek T., Borghans J.A.M., van Wijk F. The full spectrum of human naïve T cells. *Nat. Rev. Immunol.*, 2018, Vol. 18, no. 6, pp. 365-373.
81. van den Broek T., Delemarre E.M., Janssen W.J.M., Nievelstein R.A.J., Broen J.C., Tesselaar K., Borghans J.A.M., Nieuwenhuis E.E.S., Prakken B.J., Mokry M., Jansen N.J.G., van Wijk F. Neonatal thymectomy reveals differentiation and plasticity within human naïve T cell. *J. Clin. Invest.*, 2016, Vol. 126, no. 3, pp. 1126-1136.
82. Vieira Q.F., Kayser C., Kallas E.G., Andrade L.E.C. Decreased recent thymus emigrant number is associated with disease activity in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 2008, Vol. 35, no. 9, pp. 1762-1767.
83. Wagner M.I., Jöst M., Spratte J., Schaier M., Mahnke K., Meuer S., Zeier M., Steinborn A. Differentiation of ICOS⁺ and ICOS⁻ recent thymic emigrant regulatory T cells (RTE T regs) during normal pregnancy, pre-eclampsia and HELLP syndrome. *Clin. Exp. Immunol.*, 2016, Vol. 183, no. 1, pp. 129-142.
84. Wagner M.I., Mai C., Schmitt E., Mahnke K., Meuer S., Eckstein V., Ho A.D., Schaier M., Zeier M., Spratte J., Fluhr H., Steinborn A. The role of recent thymic emigrant-regulatory T-cell (RTE-Treg) differentiation during pregnancy. *Immunol. Cell Biol.*, 2015, Vol. 93, no. 10, pp. 858-867.
85. Wagner U., Schatz A., Baerwald C., Rossol M. Deficient Thymic Output in Rheumatoid Arthritis Despite Abundance of Prethymic Progenitors. *Arthritis Rheum.*, 2013, Vol. 65, no. 10, pp. 2567-2572.
86. Wagner U.G., Koetz K., Weyand C.M., Goronzy J.J. Perturbation of the T cell repertoire in rheumatoid arthritis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, Vol. 95, no. 24, pp. 14447-14452.
87. Wang T.W., Johmura Y., Suzuki N., Omori S., Migita T., Yamaguchi K., Hatakeyama S., Yamazaki S., Shimizu E., Imoto S., Furukawa Y., Yoshimura A., Nakanishi M. Blocking PD-L1-PD-1 improves senescence surveillance and ageing phenotypes. *Nature*, 2022, Vol. 611, no. 7935, pp. 358-364.
88. Westera L., van Hoeven V., Drylewicz J., Spierenburg G., van Velzen J.F., de Boer R.J., Tesselaar K., Borghans J.A. Lymphocyte maintenance during healthy aging requires no substantial alterations in cellular turnover. *Aging Cell*, 2015, Vol. 14, no. 2, pp. 219-227.

89. Wong A.S.L., Gruber D.R., Richards A.L., Sheldon K., Qiu A., Hay A., Hudson K.E. Tolerization of recent thymic emigrants is required to prevent RBC-specific autoimmunity. *J. Autoimmun.*, 2020, Vol. 114, 102489. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102489.
90. Wood H., Acharjee A., Pearce H., Quraishi M.N., Powell R., Rossiter A., Beggs A., Ewer A., Moss P., Toldi G. Breastfeeding promotes early neonatal regulatory T-cell expansion and immune tolerance of non-inherited maternal antigens. *Allergy*, 2021, Vol. 76, no. 8, pp. 2447-2460.
91. Xu X., Ge Q. Maturation and migration of murine CD4 single positive thymocytes and thymic emigrants. *Comput. Struct. Biotechnol. J.*, 2014, Vol. 9, e201403003. doi: 10.5936/csbj.201403003.
92. Xu X., Zhang S., Li P., Lu J., Xuan Q., Ge Q. Maturation and emigration of single-positive thymocytes. *Clin. Dev. Immunol.*, 2013, Vol. 2013, 282870. doi: 10.1155/2013/282870.
93. Zhang S.L., Bhandoola A. Trafficking to the thymus In: Boehm T., Takahama Y. (eds.). Thymic development and selection of T lymphocytes. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, Vol. 373. Berlin, Heidelberg: Springer; 2014, pp. 87-111. doi: 10.1007/82_2013_324.
94. Zhao Y., Alard P., Kosiewicz M.M. High Thymic Output of Effector CD4⁺ Cells May Lead to a Treg:T Effector Imbalance in the Periphery in NOD Mice. *J. Immunol. Res.*, 2019, 8785263. doi: 10.1155/2019/8785263.
95. Zoller A.L., Schnell F.J., Kersh G.J. Murine pregnancy leads to reduced proliferation of maternal thymocytes and decreased thymic emigration. *Immunology*, 2007, Vol. 121, no. 2, pp. 207-215.

Автор:

Козлов В.А. – д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Author:

Kozlov V.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Scientific Director, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Поступила 23.09.2025

Отправлена на доработку 24.09.2025

Принята к печати 05.10.2025

Received 23.09.2025

Revision received 24.09.2025

Accepted 05.10.2025

ПАТТЕРН-РАСПОЗНАЮЩИЕ РЕЦЕПТОРЫ И ИХ РОЛЬ В ИММУНОПАТОГЕНЕЗЕ ПНЕВМОНИИ

Золотов М.О., Мигачева Н.Б., Лямин А.В.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,
Самара, Россия

Резюме. Неспецифическое связывание антигенов обеспечивают т. н. паттерн-распознающие (образ-распознающие) рецепторы (PRR). PRR могут располагаться на мембране клетки, в цитозоле и в растворимом виде в сыворотке крови. К мембранным относятся: TOLL-подобные рецепторы (TLR), лектиновые рецепторы С-типа, рецепторы-мусорщики. В цитозоле располагаются TLR, NOD-подобные рецепторы, RIG-I-подобные рецепторы, AIM-2-подобные рецепторы. К растворимым относятся пентраксины, коллектины, фиколины. После попадания микроорганизма в легкие в первую очередь в иммунный ответ вовлекаются неспецифические факторы защиты и механизмы врожденного иммунитета. При неэффективности неспецифического распознавания патогенов возникает формирование очага пневмонии. В этой связи представляет интерес роль PRR в развитии внебольничной пневмонии. Для поиска источников литературы был проведен анализ научных баз Scopus, Web of Science, Pubmed, CyberLeninka, РИНЦ. В исследованиях продемонстрировано значение TLR4 в борьбе с грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами. Уровень лектинового рецептора sCD206 в крови установлен в качестве предиктора тяжелого течения пневмонии и летального исхода. Повышенная продукция рецептора-мусорщика CD5-подобного рецептора наблюдается при пневмонии, вызванной *S. aureus*. NOD-подобные рецепторы играют важную роль в борьбе с *Acinetobacter baumannii*. Пентраксины выполняют множество функций: являются опсонинами, активируют комплемент по классическому пути, активируют нейтрофилы, регулируют хемотаксис и апоптоз. Повышение уровня CRP в крови у взрослых соответствует тяжести заболевания. Определение уровня CRP позволяет отличить пневмонию от других острых респираторных заболеваний. В исследованиях большое внимание уделяется РТХЗ как фактору, с помощью которого возможно определение тяжести и прогноза пневмонии. MBL распознает капсульные липополисахариды, липосахариды клеточной стенки грамотрицательных бактерий, липоарабиноманнаны, маннаны грибов, гликопротеины SARS-CoV-2, PAMP простейших и гельминтов. Фиколины взаимодействуют с вирусными, бактериальными и грибковыми антигенами. L-фиколин распознает пневмолизин пневмококка, активирует комплемент по лектиновому пути, чем нейтрализует токсин. Таким образом, важнейшая роль факторов врожденного иммунитета в патогенезе пневмонии не вызывает сомнений,

Адрес для переписки:

Золотов Максим Олегович
ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ
443079, Россия, г. Самара, ул. Гагарина, 20.
Тел.: 8 (846) 312-55-61.
E-mail: m.o.zolotov@samsmu.ru

Address for correspondence:

Maxim O. Zolotov
Samara State Medical University
20 Gagarin St
Samara
443079 Russian Federation
Phone: +7 (846) 312-55-61.
E-mail: m.o.zolotov@samsmu.ru

Образец цитирования:

М.О. Золотов, Н.Б. Мигачева, А.В. Лямин «Паттерн-распознающие рецепторы и их роль в иммунопатогенезе пневмонии» // Медицинская иммунология, 2026. Т. 28, № 2. С. 241-252. doi: 10.15789/1563-0625-PRR-3328

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

For citation:

M.O. Zolotov, N.B. Migacheva, A.V. Lyamin "Pattern recognition receptors and their role in immunopathogenesis of pneumonia", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2026, Vol. 28, no. 2, pp. 241-252. doi: 10.15789/1563-0625-PRR-3328

© Zolotov M.O. et al., 2026
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-PRR-3328

но требует проведения дальнейших исследований. Изучение механизмов иммунопатогенеза заболевания позволит разработать новые прогностические модели и повысить эффективность терапии, особенно при тяжелом течении пневмонии.

Ключевые слова: паттерн-распознающие рецепторы, пневмония, неспецифические механизмы защиты, Toll-подобные рецепторы, лектиновые рецепторы C-типа, фиколины

PATTERN RECOGNITION RECEPTORS AND THEIR ROLE IN IMMUNOPATHOGENESIS OF PNEUMONIA

Zolotov M.O., Migacheva N.B., Lyamin A.V.

Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

Abstract. Non-specific binding of antigens is provided by the so-called pattern recognition receptors (PRR) that may be located on the cell membrane, in the cytosol, or, as soluble molecules in the blood serum. Membrane receptors include: Toll-like receptors, C-type lectin receptors, scavenger receptors. TLR, NOD-like receptors, RIG-I-like receptors, AIM-2-like receptors are located in the cytosol. Soluble receptors include pentraxins, collectins, and ficolins. After entering a microorganism to lung spaces, the non-specific defense factors and innate immunity mechanisms are primarily involved in the immune response. If non-specific recognition of pathogens is ineffective, a pneumonia focus is formed. In this regard, the role of PRR in the development of community-acquired pneumonia is quite significant. To search for literature appropriate publications, an analysis of the research databases Scopus, Web of Science, Pubmed, CyberLeninka, and RINC was conducted. The studies have demonstrated the importance of TLR4 in combating both Gram-positive and Gram-negative microorganisms. In addition, the blood levels of sCD206 lectin receptor have been considered a predictor of severe pneumonia and lethal outcomes. Increased production of a CD5-like scavenger receptor was observed in pneumonia caused by *S.aureus*. NOD-like receptors play an important role in defense against *Acinetobacter baumannii*. Pentraxins perform many functions: they exhibit opsonic properties, activate complement via the classical pathway, activate neutrophils, and regulate chemotaxis and apoptosis. In adult patients with pneumonia, elevated blood CRP levels correspond to disease severity; measurement of CRP levels helps differentiate pneumonia from other acute respiratory infections. PTX3 is a factor that can help determine the severity and prognosis of pneumonia. Mannane-binding lectin (MBL) recognizes bacterial lipopolysaccharides (LPS) in capsular layer, or cell wall of Gram-negative bacteria, lipoarabinomannans, fungal mannans, SARS-CoV-2 glycoproteins, PAMP of protozoa and helminths. Ficolins interact with viral, bacterial and fungal antigens. L-ficolin recognizes pneumococcal pneumolysin, activates complement via the lectin pathway, thereby neutralizing the toxin. Thus, a critical role of innate immunity factors in pathogenesis of pneumonia is well proven but requires further research. Studying the mechanisms of disease immunopathogenesis will allow development of new prognostic models and improve the efficiency of therapy, especially in severe cases of pneumonia.

Keywords: pattern recognition receptors, pneumonia, nonspecific defense mechanisms, Toll-like receptors, C-type lectin receptors, ficolins

Введение

Иммунные механизмы защиты дыхательных путей реализуются за счет взаимодействия факторов врожденного и адаптивного иммунитета. К механизмам врожденного иммунитета от-

носятся нейтрофилы, макрофаги, дендритные клетки, врожденные лимфоидные клетки, НК-клетки, комплемент, пентраксины, фекалины и др.; к адаптивным – Т-лимфоциты, В-клетки и продуцируемые ими иммуноглобулины.

Неспецифическое связывание антигенов обеспечивают т. н. паттерн (или образ-) распознающие рецепторы (pattern recognized receptor – PRR), которые взаимодействуют с патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (Pathogen-Associated Molecular Patterns – PAMP) микроорганизмов [39]. Также PRR способны распознавать молекулы, образующиеся при повреждении собственных клеток (Damage-Associated Molecular Patterns – DAMP), к которым относятся белки теплового шока (heat shock proteins – Hsp60, Hsp70, Hsp90, убиквентин), внеклеточные продукты распада гиалуроновой кислоты, АТФ, мочевая кислота, митохондриальные компоненты и др. [5].

Пневмонии – это группа различных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации [2].

К основным возбудителям внебольничной пневмонии относятся представители ус-

ловно-патогенной микробиоты (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, представители порядка *Enterobacteriales* (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и др.)), а также атипичные возбудители (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*) [3].

Наиболее часто микроорганизмы проникают в нижние дыхательные пути за счет микроаспирации секрета верхних дыхательных путей. Для уничтожения патогенов, проникающих в процессе микроаспирации, в организме активно функционируют неиммунные и иммунные факторы защиты. К неиммунным относятся мукоцилиарный клиренс, колонизационная резистентность и кашлевой рефлекс.

После попадания микроорганизма в легкие в первую очередь в иммунный ответ вовлекаются неспецифические факторы защиты и механизмы врожденного иммунитета. PRR могут располагаться на мембране клетки, в цитозоле и в растворимом виде в сыворотке крови (рис. 1). К мембранным относятся: TOLL-подобные рецепторы

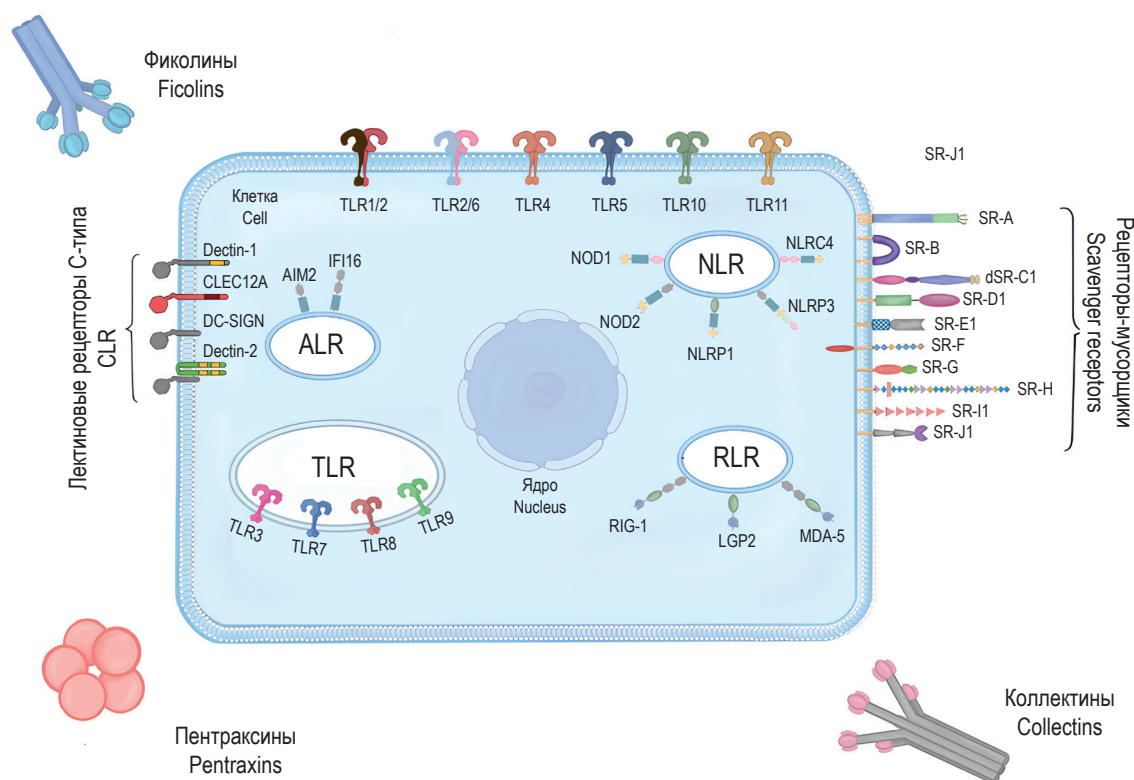


Рисунок 1. Паттерн-распознающие рецепторы

Примечание. TLR – Toll-подобные рецепторы, CLR – лектиновые рецепторы С-типа, NLR – NOD-подобные рецепторы, RLR – RIG-I-подобные рецепторы, ALR – AIM-2-подобные рецепторы.

Figure 1. Pattern recognition receptors

Note. TLR, Toll-like receptors; CLR, C-type lectin receptors; NLR, NOD-like receptors; RLR, RIG-I-like receptors; ALR, AIM-2-like receptors.

(TOLL-like receptors – TLR: TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6, TLR10, TLR11), лектиновые рецепторы С-типа (C-type lectin receptors – CLR), рецепторы-мусорщики (Scavenger receptors – SR). В цитозоле располагаются TLR (TLR3, TLR7, TLR8, TLR9), NOD-подобные рецепторы (Nucleotidebinding oligomerization domain-like receptors – NLR), RIG-I-подобные рецепторы (retinoic acid-inducible gene-I-like receptors – RLR), AIM-2-подобные рецепторы (Absent in melanoma-2-like receptors – ALR). К растворимым относятся пентраксины, коллектины, фиколины. При неэффективности этих реакций возникает формирование очага пневмонии. В этой связи представляет интерес роль PRR в развитии внебольничной пневмонии.

Цель – изучить механизмы функционирования паттерн-распознающих рецепторов и их роль в развитии пневмонии.

Toll-подобные рецепторы

TLR представляют собой гликопротеины и состоят из внеклеточного, трансмембранного, и внутриклеточного фрагментов. Наружный фрагмент состоит из аминокислот, богатых лейцином, внутриклеточный – Toll/IL-1-receptor (TIR) домен [39]. В зависимости от строения трансмембранного фрагмента TLR находится в мембране клетки или лизосомы (распознающей частью внутри гранулы). Они располагаются на мембране по одиночке, а при распознавании PAMP формируют гомодимеры. TLR1 и TLR6 для распознавания грамположительных микроорганизмов формируют комплексы с TLR2 (TLR1/TLR2 и TLR2/TLR6) [17].

После осуществления лиганд-рецепторного взаимодействия происходит олигомеризация TLR, что вызывает конформационные изменения TIR и связывание его с внутриклеточными адаптерными белками. Выделяют два пути передачи сигнала от TIR: MyD88 (myeloid differentiation factor 88) зависимый и MyD88-независимый [34]. По MyD88-независимому пути передается сигнал от TLR3, от TLR4 – по обоим путям, от остальных TLR – по MyD88-зависимому. Активации TLR вызывает высвобождение димера NF-κB, который проникает в ядро и активирует провосполительные гены. Кроме того, TLR могут разблокировать интерферон-отвечающие факторы (Interferone-responding factor – IRF: IRF3, IRF7), которые стимулируют экспрессию генов интерферонов (IFN).

В настоящее время выделяют значение TLR4 в борьбе с грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами. Было продемон-

стрировано, что он не только связывает липополисахарид, но и оказывает защитное действие против пневмококка и золотистого стафилококка [57]. Снижение экспрессии TLR4 повышает риск развития послеоперационной пневмонии [20].

В российских и зарубежных исследованиях была продемонстрирована роль TLR2 и TLR4 в возникновении пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, у мышей. При нокауте гена TLR4 пневмония возникает при вдыхании аэрозоля с небольшим количеством возбудителя (10^3 КОЕ), при большей бактериальной нагрузке происходит активация TLR2 [13]. Экспрессия TLR4 повышается с первых суток заболевания и продолжается до 10 дней, при этом экспрессия TLR9 совпадает с элиминацией патогена из дыхательных путей [1].

В метаанализе, включающем восемь исследований по типу «случай – контроль», полиморфизм гена 299G TLR4 был ассоциирован с риском возникновения пневмонии [14]. В российском исследовании выявлена роль аллеля G по полиморфизму rs5743551 гена *TLR1* с развитием летального исхода у тяжелых пациентов, госпитализированных на лечение в ОРИТ [33]. Кроме того, аллель G по полиморфизму rs4986790 гена *TLR4* была ассоциирована с низким уровнем нейтрофильных внеклеточных ловушек [14].

Лектиновые рецепторы С-типа

Эти рецепторы преимущественно располагаются на поверхности миелоидных клеток (макрофагах, нейтрофилах и дендритных клетках). Большинство из них реализуют свой функционал в присутствии ионов кальция, за исключением ассоциированного с дендритными клетками лектина типа С-1 (Dendritic cell-associated C-type lectin – Dectin-1). Они распознают PAMP (молекулы углеводов, белков или липидов) и поглощают их внутрь клетки, где происходит элиминация патогенов. Все лектиновые рецепторы имеют участок, распознающий углеводы (carbohydrate recognition domain – CRD).

Выделяют трансмембранные и растворимые CLR. К растворимым относятся коллектины – маннан-связывающий лектин, белки сурфактанта (SP-A и SP-D) и др. [4]. Трансмембранные CLR делятся на две группы. Если лектиновый рецептор имеет несколько CRD и N-концевой участок, то он относится к первой группе: DEC-205 (CD205), маннозный рецептор (CD206), Endo180 (CD280), рецептор фосфолипазы A2 M-типа (PLA2R). Ко второй группе относят рецепторы, содержащие один CRD и N-концевой участок.

В зависимости от строения вторая группа рецепторов делится на 4 подгруппы:

– содержащие активационный тирозин-содержащий мотив иммунорецепторов, имеющий два тирозиновых остатка (immunoreceptor tyrosine-based activation motif – ITAM): Dectin-2, MINCLE, MDL-1 и др.;

– содержащие измененный ITAM, имеющий один тирозиновый остаток (hem-immunoreceptor tyrosine-based activation motif – hem-ITAM): Dectin-1, CLEC2 и др.;

– содержащие ингибирующий тирозинсодержащий мотив иммунорецепторов (immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif – ITIM): CLEC12A, MICL и др.;

– не содержащие ITAM или ITIM: DC-SIGN, Langerin и др.

Связывание лиганда с CLR, имеющими ITAM или hem-ITAM, приводит к запуску сигнальных путей, активирующих NF-κB, синтез IFN I типа и инфламмосомы [21]. Рецепторы, содержащие ITIM, модулируют иммунные реакции и подавляют иммунную активность. CLR, не имеющие ITAM или ITIM, проявляют свои функции при использовании альтернативных сигнальных путей, например, через киназу RAF-1.

В исследовании, проведенном в Японии, была установлена роль лектинового рецептора sCD206 в крови как предиктора тяжелого течения пневмонии и летального исхода [54]. В эксперименте на мышах с нокаутом гена Dectin-1 была продемонстрирована большая восприимчивость к *Pneumocystis carinii*, но не к грибам рода *Candida* [46]. Dectin-2 также участвует в иммунном ответе на *Pneumocystis jirovecii*, однако при нокауте гена, ответственного за его синтез, не возникает тяжелых форм пневмоцистной пневмонии [38]. При пневмококковой пневмонии повышенная экспрессия MINCLE способствует избыточной активации инфламмосомы Nlrp3 и снижению выживаемости мышей [31].

Рецепторы-мусорщики

Рецепторы-мусорщики или скавенджер-рецепторы (scavenger receptors – SR) – это гетерогенное семейство рецепторов, имеющих различное строение, но связывающих схожие лиганды. Их роль заключается в связывании и поглощении различных модифицированных или поврежденных молекул в организме для своевременного удаления отходов клеточного метаболизма и реализации иммунного ответа. Они располагаются трансмембранно на нейтрофилах, дендритных клетках, макрофагах, В-лимфоцитах, эпителиальных и эндотелиальных клетках и клетках ми-

кроглии [52]. Выделяют 12 классов рецепторов, каждый из которых именуется в соответствии с буквой английского алфавита (SR-A – SR-J), а цифрой обозначается класс молекулы (например, SR-A1, SR-E3 и т. д.).

SR распознают измененные молекулы организма (DAMP), компоненты клеточной стенки бактерий (липополисахариды грамотрицательных и липотейховые кислоты грамположительных бактерий) и грибов (β-глюкан). Кроме того, они взаимодействуют с апоптотическими клетками, липопротеинами, эфирами холестерина, фосфолипидами и др. Помимо самостоятельного связывания лиганда, SR могут взаимодействовать с другими рецепторами (SCAR-B3 (CD36), TLR2/TLR6 или TLR4) и усиливать передачу активационного сигнала.

Представляет интерес роль лектиноподобного окисленного рецептора липопротеинов низкой плотности-1 (lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 – LOX-1) в патогенезе пневмонии. В зарубежном исследовании было продемонстрировано, что LOX-1 препятствует избыточному иммунному ответу в легких [37]. Повышенная продукция другого SR – CD5-подобного рецептора (CD5L) наблюдается при пневмонии, вызванной *S. aureus* [26]. Одновременное введение мышам CD5L и золотистого стафилококка повышает летальность у мышей. Также установлено, что рецептор-мусорщик CD36 участвует в элиминации *K. pneumoniae* из дыхательных путей [43].

NOD-подобные рецепторы

NOD-подобные рецепторы (Nod-like-receptor – NLR) – это группа, включающая более 20 структурно гомологичных рецепторов [41]. Основной их функцией является распознавание пептидогликана и других компонентов бактерий [7]. В структуре NLR выделяют 3 участка: богатый лейцином лиганд-связывающий домен, промежуточный (NACHT) и эффекторный домены. В зависимости от строения эффекторного домена выделяют следующие виды рецепторов:

– NLR с доменом активации и рекрутирования каспаз (Caspase activation and recruitment domains – CARD): NOD-1, NOD-2;

– NLR с доменом, подобным бакуловирус-ингибирующим повторам (Baculovirus-inhibiting repeats – BIR): NLRC4;

– NLR с пириновым доменом (Pyrin Domain – PYD): NLRP1, NLRP3.

После связывания с лигандом рецепторы, имеющие CARD домен, через рецептор-взаимодействующий белок-2 (Receptor-Interacting

Protein 2 – RIP-2) запускают сигнальные пути NF-κB и митоген-активируемых протеинкиназ (mitogen-activated protein kinases – MAPK) и активируют синтез провоспалительных цитокинов – IL-1β, TNFα, IFNα.

Активация рецептора NLRC4 происходит по другому пути. Белок, ингибирующий нейрональный апоптоз (Neuronal Apoptosis Inhibitory Protein – NAIP), BIR доменом связывается с PAMP (например, флагеллином бактерий), что вызывает олигомеризацию NLRC4, активацию каспазы-1 и формирование инфламмосомы. Образовавшаяся инфламмосома, в свою очередь, запускает синтез IL-1 и IL-18 и провоспалительную запрограммированную гибель клетки (пироптоз).

NLR рецепторы с PYD также запускают образование инфламмосом, но они напрямую взаимодействуют с патогеном, в отличие от рецепторов с BIR-доменом. Кроме того, для активации каспазы-1 им требуется взаимодействие с белком-адаптером с доменом активации каспазы (Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD – ASC).

NOD1 и NOD2 рецепторы играют важную роль в борьбе с *Acinetobacter baumannii* [11]. При подавлении экспрессии этих рецепторов повышается способность патогена проникать внутрь клеток, увеличивается выживаемость возбудителя. При нокауте гена NOD2 у мышей при взаимодействии легочной ткани с *A. baumannii* снижалась продукция активных форм кислорода и азота, что сопровождалось повышенной бактериальной нагрузкой в ранние периоды болезни [32]. У мышей при пневмонии, вызванной *Chlamydomydia pneumoniae*, дефицит адаптерного белка NOD1, NOD2, RIP2 нарушает рекрутирование в очаг воспаления полиморфно-ядерных лейкоцитов, что вызывает тяжелые формы заболевания и повышает летальность [48].

RIG-I-подобные рецепторы и AIM-2-подобные рецепторы

К другой группе внутриклеточных PRR относится семейство РНК-сенсоров – RIG-I-подобных рецепторов, среди которых выделяют: белок гена I, индуцируемый ретиноевой кислотой (Retinoic Acid-Inducible Gene I – RIG-I); белок-5, ассоциированный с дифференцировкой меланомы (Melanoma Differentiation-Associated protein 5 – MDA5), и белок лаборатории генетики и физиологии-2 (Laboratory of Genetics and Physiology 2 – LGP2) [12]. Лигандом для RLR является вирусная РНК. Все три рецептора имеют хеликазный домен и С-концевой домен (C-terminal domain – CTD). RIG-I и MDA5 несут CARD-домен, именно эти два рецептора

участвуют в связывании патогена и запуске иммунного ответа. После распознавания доменом CTD вирусной РНК CARD фрагмент активирует митохондриальный противовирусный сигнальный протеин (Mitochondrial Antiviral Signaling Protein – MAVS) [58]. MAVS запускает сигнальные пути IRF-3, IRF-7 и NF-κB, что в конечном итоге приводит к синтезу провоспалительных цитокинов, в том числе IFN-I, IFN-III. RIG-I также может участвовать в образовании инфламмосомы [45]. Так как LGP2 не имеет CARD-домена, он не влияет на активацию иммунного ответа, но модулирует активность RIG-I и MDA5, усиливая или подавляя их.

В группу ALR в настоящее время входят 4 рецептора: отсутствующий при меланоме-2 (Absent in melanoma-2 – AIM2), IFNγ-индуцируемый белок 16 (IFNγ-inducible protein 16 – IFI16), член семейства доменов пирина и HIN 1 (pyrin and HIN domain family member 1 – PYHIN1) и миелоидный клеточный ядерный дифференцировочный антиген (myeloid cell nuclear differentiation antigen – MNDA) [60]. Все ALR имеют два домена:

- гематопоэтический интерферон-индуцируемый ядерный антигенный домен (Hematopoietic Interferon-inducible Nuclear antigen domain – HIN), который связывается с антигеном;
- PYD домен.

Как и в случае с NLR с PYD доменом, связывание ALR с лигандом приводит к связыванию ASC, активации каспазы-1 и формированию инфламмосомы, продукции IL-1 и IL-18 и запуску запрограммированной гибели клетки.

Проведено относительно небольшое количество исследований по взаимодействию RLR и ALR с респираторными патогенами. Было продемонстрировано, что SARS-CoV-2 подавляет сигнальные пути RLR, тем самым блокируя выработку IFNβ и других провоспалительных цитокинов [56].

Пентраксины

Пентраксины – это суперсемейство высоко консервативных растворимых белков, состоящих из пяти одинаковых субъединиц. Они распознают лиганды с помощью концевой последовательности, состоящей из 206 аминокислот, именуемой пентроксиновым доменом [55]. В зависимости от длины выделяют короткоцепочечные и длинноцепочечные пентраксины. К короткоцепочечным относятся С-реактивный белок (C-reactive protein – CRP) и сывороточный амилоидный Р-компонент (serum amyloid P component – SAP), к длинноцепочечным – пентраксин-3 (pentraxin-3 – PTX3), пентраксин-4 (PTX-4), нейрональный пентраксин-1 (neuronal

pentraxin 1 – NPTX1), нейрональный пентраксин-2 (NPTX2) [29]. Различия в функционале пентраксина обусловлены их длиной.

CRP и SAP синтезируются гепатоцитами в ответ на выброс провоспалительных цитокинов (особенно, IL-6 и IL-1). РТХ3 вырабатывается макрофагами, дендритными клетками и эпителием под воздействием провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-1 β и др.) и при стимуляции [28].

Пентраксины могут связывать большое количество лигандов:

– CRP – фосфохолин клеточной стенки бактерий, гистоны, ДНК, липопротеиды низкой плотности;

– SAP – фибриллы амилоида, ДНК, хроматин, липополисахариды;

– РТХ3 – β -глюканы, гликопротеины вирусов, гиалуроновую кислоту;

– нейрональные пентраксины учувствуют в развитии нервной ткани.

Пентраксины выполняют множество функций: являются опсонинами, активируют комплемент по классическому пути, активируют нейтрофилы, регулируют хемотаксис и апоптоз.

В метаанализе была подтверждена роль CRP как важного биомаркера пневмонии [22]. Повышение уровня CRP в крови у взрослых соответствует тяжести заболевания [25]. Определение CRP позволяет отличить пневмонию от других острых респираторных заболеваний, что снижает частоту неоправданного назначения антибиотиков [8].

В отличие от CRP, РТХ3 вырабатывается клетками иммунной системы, в связи с чем многие исследователи предполагают его большую чувствительность в качестве биомаркера воспаления. В зарубежных исследованиях большое внимание уделяется РТХ3 как фактору, с помощью которого возможно определение тяжести и прогноза пневмонии [42]. В исследовании, проведенном китайскими учеными, было продемонстрировано, что уровень пентраксина-3 менее 33,52 нг/мл является предиктором 30-дневной выживаемости больных пневмонией [40]. РТХ3 прогрессивно снижается во время лечения, что позволяет использовать его в качестве маркера эффективности терапии [47]. При этом его концентрация в сыворотке крови не зависит от возбудителя пневмонии. Также пентраксин-3 потенциально может служить биомаркером вентилятор-ассоциированной пневмонии [30].

Коллектины

Коллектины относятся к подсемейству С-подобных лектинов. Они состоят из связывающего лиганда лектинового домена, шейного

домена, коллагеноподобной области и домена, богатого цистеином [51]. Одна молекула лектина объединяется в тример, из которых формируются мультимеры. Взаимодействие коллектинов с PAMP осуществляется в присутствии ионов кальция [6].

Выделяют следующие виды коллектинов: маннозосвязывающий лектин (mannose-binding lectin – MBL), коллектин-10 (коллектин печени-1, CL-L1), коллектин-11 (коллектин почек-1, CL-K1), коллектин-12 (коллектин плаценты-1, CL-P1), белок-A1 (SP-A1), белок-A2 (SP-A2) и белок-D (SP-D) сурфактанта.

MBL синтезируются в печени, откуда в попадают в кровь. Белки сурфактанта синтезируются альвеолоцитами II типа в легких, также Sp-A обнаружены в головном мозге, почках и женских половых органах. Коллектины печени, почек и плаценты образуются в соответствующих органах.

MBL распознает капсульные липополисахариды, липосахариды клеточной стенки грамотрицательных бактерий, липоарабиноманнаны, маннаны грибов, гликопротеины SARS-CoV-2, PAMP простейших и гельминтов. CL-L1 и CL-K1 связывают липосахариды, липоарабиноманнан, маннаны грибов. Лигандом для CL-P1 является зимозан. SP-A1 и SP-A2 взаимодействуют с капсульными полисахаридами, липополисахаридами клеточной стенки, белками наружной мембраны микроорганизмов, гликопротеинами вирусов и грибов. SP-D распознают липополисахариды, липоарабиноманнан, пептидогликан, липотейховые кислоты, β -глюканы и вирусные гликопротеины.

После обнаружения лиганда коллектины образуют комплексы с сериновыми протеиназами, ассоциированными с маннозосвязывающим лектином (MBL-Associated Serine Proteases – MASP), что приводит к активации системы комплемента по различным путям [18]. CL-P1 активирует комплемент по альтернативному и классическому путям, MBL, CL-L1, CL-K1 по лектиновому и альтернативному путям, SP-A и SP-D не вызывают активации комплемента [15]. MBL также может взаимодействовать с пентраксинами, тем самым повышая активность комплемента [35].

В современных источниках литературы представлены противоречивые данные о роли коллектинов в развитии пневмонии [51]. Голландскими исследователями было продемонстрировано, что у больных с генотипами MBL, при которых отмечаются повышенные уровни белка в сыворотке крови, чаще выявляются атипичные внутриклеточные возбудители (*M. pneumoniae*,

L. pneumophila, *S. pneumoniae* и др.) [35]. При этом в исследовании Endeman H., и соавт. было установлено, что генотип MBL не влияет на исход пневмонии [23]. Однако пациентам с дефицитом MBL требуется более длительный прием антибиотиков, у них чаще развиваются тяжелые формы заболевания и осложнения [53]. Однако исследование норвежских ученых не выявило связи между дефицитом маннозосвязывающего лектина и тяжестью и исходом пневмонии [49].

Выявлена роль сывороточного SP-A как маркера тяжести течения пневмонии и риска развития неблагоприятного исхода [19]. Испанские ученые установили, что аллели генов SP-A и SP-D снижают (6A2, 1A0 и 6A2-1A0) или, наоборот, повышают (1A10 and 6A3-1A) риск развития пневмонии и связаны с исходом заболевания [27].

У больных COVID-19 высокий уровень сывороточного SP-D был ассоциирован с развитием острого респираторного дистресс-синдрома и синдрома активации макрофагов [9]. Высокий уровень SP-D также наблюдается у больных внебольничной пневмонией по сравнению со здоровыми лицами [50].

Фиколины

Фиколины относятся к растворимым паттерн-распознающим рецепторам. В организме человека существует три вида фиколинов: М (фиколин-1), L (фиколин-2) и Н (фиколин-3). М-фиколин синтезируют моноциты, макрофаги, нейтрофилы, клетки костного мозга, кроме того, он содержится в гранулах нейтрофилов и моноцитов легких, альвеолоцитах II типа. L-фиколин вырабатывается гепатоцитами, а также обнаруживается в легких, простате, надпочечниках. Н-фиколин синтезируют реснитчатый эпителий бронхов, альвеолоциты II типа, гепатоциты. Наибольшую концентрацию в сыворотке крови имеет Н-фиколин, наименьшую – М-фиколин.

Молекулы фиколинов схожи с коллектинами. Они также состоят из фибриноген-подобного домена, который распознает PAMP (ацетилированные соединения), шейной области, коллагеноподобного домена и области, богатой цистеином [59]. С помощью дисульфидных связей из одной молекулы образуются тримеры, из которых формируются мультимеры. Но для их активации не требуются ионы кальция.

М-фиколин распознает полисахариды капсулы, вирусные полисахариды, сиаловые кислоты [51]. L-фиколин связывает капсульные полисахариды, липополисахариды, пептидогликан, липотейхоевые кислоты, β -глюканы, вирусные полисахариды. Н-фиколин взаимодействует с эк-

зополисахаридами, липополисахаридами, антигеном 85 микобактерий. После связывания с лигандом фиколины образуют комплексы с MASP, что приводит к активации системы комплемента по лектиновому пути.

В экспериментах на мышах было продемонстрировано, что L-фиколин нейтрализует вирус гриппа [44]. При пневмококковой инфекции у мышей с нокаутом генов фиколинов повышается смертность [24]. Уровень L-фиколина статистически значимо повышается у больных атипичным микобактериозом, вызванным *Mycobacterium avium complex* [36]. L-фиколин распознает пневмолизин пневмококка, активирует комплемент по лектиновому пути, чем нейтрализует токсин [10]. Снижение уровня L-фиколина повышает шансы потребности в искусственной вентиляции легких, вазопрессорной поддержке [16].

Заключение

Таким образом, важнейшая роль факторов врожденного иммунитета в патогенезе пневмонии не вызывает сомнений. PRR являются первой линией защиты и распознают патогены, распознающиеся как вне клетки, так и внутри нее. В российских и международных исследованиях продемонстрирована роль TLR4 как рецептора, препятствующего развитию заболевания [14], а некоторые варианты гена TLR1 повышают риск летального исхода [33]. Также отмечена прогностическая ценность лектинового рецептора CD206 для расчета риска тяжелого течения и смерти [54]. При этом установлена связь между снижением экспрессии PRR и поражением определенными видами микроорганизмов (например, NOD1 и NOD2 и *A. baumannii*) [11, 32].

Многочисленными научными исследованиями и реальной клинической практикой установлена высокая значимость CRP для оценки тяжести течения заболевания и прогнозирования исходов болезни [8, 22, 25]. При этом представляют интерес взаимосвязи между различными группами и вариациями рецепторов, уровнем их экспрессии и тяжестью течения заболевания, а также риском развития осложнений и летального исхода. Проведение дальнейших исследований позволит глубже изучить механизмы иммунопатогенеза пневмонии, разработать новые прогностические модели и повысить эффективность терапии, особенно в случаях тяжелого течения заболевания.

Список литературы / References

1. Буданова Е.В., Свитич О.А., Шуленина Е.А., Зверев В.В. Ассоциация экспрессии генов врожденного иммунитета TLR2, TLR4, TLR9 с течением острой респираторной инфекции, вызванной *Klebsiella pneumoniae in vivo* // Медицинская иммунология, 2018. Т. 20, № 3. С. 425-430. [Budanova E.V., Svitich O.A., Shulenina E.A., Zverev V.V. Association of TLR2, TLR4, TLR9 gene expression related to innate immunity with *in vivo* acute respiratory infections caused by *Klebsiella pneumoniae*. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2018, Vol. 20, no. 3, pp. 425-430. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2018-3-425-430.
2. Внебольничная пневмония у взрослых: клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации [Электронный ресурс]. М., 2024. 135 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/654_2. [Community-acquired pneumonia in adults: Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation [Electronic resource]. Moscow, 2024. 135 p. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/654_2.
3. Минаков А.А., Вахлевский В.В., Волошин Н.И., Харитонов М.А., Салухов В.В., Тыренко В.В., Рудаков В.Ю., Вахлевская Е.Н., Алехина Е.В. Новый взгляд на этиологию и иммунологические аспекты пневмонии // Медицинский совет, 2023. Т. 17, № 4. С. 141-153. [Minakov A.A., Vakhlevskii V.V., Voloshin N.I., Kharitonov M.A., Salukhov V.V., Tyrenko V.V., Rudakov V.Yu., Vakhlevskaya E.N., Alekhina E.V. Modern view on the etiology and immunological aspects of pneumonia. *Meditinskiy sovet = Medical Council*, 2023, Vol. 17, no. 4, pp. 141-153. (In Russ.)]
4. Мищенко А.А. Трансмембранные лектиновые рецепторы С-типа в иммунитете // Вестник Сыктывкарского университета. Серия 2: Естествознание. Медицина, 2021. Т. 4, № 20. С. 8-21. [Mischenko A.A. Transmembrane C-type lectin receptors in immunity. *Vestnik Syktyvkar'skogo universiteta. Seriya 2: Yestestvoznaniye. Meditsina = Syktyvkar University Bulletin. Series 2: Natural Science. Medicine*, 2021, Vol. 4, no. 20, pp. 8-21. (In Russ.)]
5. Саидов М.З. DAMP-опосредованное воспаление и регулируемая гибель клеток при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях // Медицинская иммунология, 2023. Т. 25, № 1. С. 7-38. [Saidov M.Z. DAMP-mediated inflammation and regulated cell death in immunoinflammatory rheumatic diseases. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2023, Vol. 25, no. 1, pp. 7-38. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-DMI-2557.
6. Смольникова М.В., Терещенко С.Ю. Протеины лектинового пути активации системы комплемента: иммунобиологические функции, генетика и участие в патогенезе заболеваний человека // Инфекция и иммунитет, 2022. Т. 12, № 2, С. 209-221. [Smolnikova M.V., Tereshchenko S.Yu. Proteins of the lectin pathway of the complement system activation: immunobiological functions, genetics and involvement in the pathogenesis of human diseases. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2022, Vol. 12, no. 2, pp. 209-221. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-POT-1777.
7. Терещенко С.Ю., Смольникова М.В. Врожденные дисфункции паттернраспознающих рецепторов в патогенезе инвазивной и рецидивирующей пневмококковой инфекции у детей // Инфекция и иммунитет, 2019. Т. 9, № 2. С. 229-238. [Tereshchenko S.Yu., Smolnikova M.V. Congenitally impaired pattern-recognition receptors in pathogenesis of pediatric invasive and recurrent pneumococcal infection. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2019, Vol. 9, no. 2, pp. 229-238. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2019-2-229-2387.
8. Aabenhus R., Jensen J.U., Jørgensen K.J., Hróbjartsson A., Bjerrum L. Biomarkers as point-of-care tests to guide prescription of antibiotics in patients with acute respiratory infections in primary care. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2022, no. 10, CD010130. doi: 10.1002/14651858.CD010130.pub3.
9. Alay H., Laloglu E. The role of angiotensin-2 and surfactant protein-D levels in SARS-CoV-2-related lung injury: A prospective, observational, cohort study. *J. Med. Virol.*, 2021, Vol. 93, no. 10, pp. 6008-6015.
10. Ali Y.M., Kenawy H.I., Muhammad A., Sim R.B., Andrew P.W., Schwaeble W.J. Human L-ficolin, a recognition molecule of the lectin activation pathway of complement, activates complement by binding to pneumolysin, the major toxin of *Streptococcus pneumoniae*. *PLoS ONE*, 2013, Vol. 8, no. 12, e82583. doi: 10.1371/journal.pone.0082583
11. Bist P., Dikshit N., Koh T.H., Mortellaro A., Tan T.T., Sukumaran B. The Nod1, Nod2, and Rip2 axis contributes to host immune defense against intracellular *Acinetobacter baumannii* infection. *Infect. Immun.*, 2014, Vol. 82, no. 3, pp. 1112-1122.
12. Brisse M., Ly H. Comparative Structure and Function Analysis of the RIG-I-Like Receptors: RIG-I and MDA5. *Front. Immunol.*, 2019, no. 10, 1586. doi: 10.3389/fimmu.2019.01586.
13. Britton N., Kitsios G., Fitch A., Methe B., Mcverry B., Morris A. Diversity of the lung mycobiome is associated with severity of disease in acute respiratory distress syndrome. *Eur. Respir. J.*, 2020, no. 56 (Suppl. 64), 3722. doi: 10.1183/13993003.congress-2020.3722.
14. Cai X., Fu Y., Chen Q. Association between TLR4 A299G polymorphism and pneumonia risk: a meta-analysis. *Med. Sci. Monit.*, 2015, no. 21, pp. 625-629.

15. Cedzyński M., Świerzko A.S. Collectins and ficolins in neonatal health and disease. *Front. Immunol.*, 2023, Vol. 14, 1323797. doi: 10.3389/fimmu.2023.1323797.
16. Chalmers J.D., Fleming G.B., Rutherford J., Matsushita M., Kilpatrick D.C., Hill A.T. Serum ficolin-2 in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. *Inflammation*, 2014, Vol. 37, no. 5, pp. 1635-1641.
17. Chu Y.T., Liao M.T., Tsai K.W., Lu K.C., Hu W.C. Interplay of Chemokines Receptors, Toll-like Receptors, and Host Immunological Pathways. *Biomedicines*, 2023, Vol. 11, no. 9, 2384. doi: 10.3390/biomedicines11092384.
18. Cummings R.D., Chiffoleau E., van Kooyk Y., McEver R.P. C-Type Lectins. In: Varki A., Cummings R.D., Esko J.D., Stanley P., Hart G.W., Aebi M., Mohnen D., Kinoshita T., Packer N.H., Prestegard J.H., Schnaar R.L., Seeberger P.H. (eds.). *Essentials of Glycobiology*. 4th ed. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2022. Chapter 34. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK579916/>.
19. Deng Y.P., Sun J., He Q.Y., Liu Y., Fu L., Zhao H. The value of surfactant protein a in evaluating the severity and prognosis in community-acquired pneumonia patients. *BMC Pulm. Med.*, 2024, Vol. 24, no. 1, 472. doi: 10.1186/s12890-024-03297-y.
20. Ding J., Liu Q. Toll-like receptor 4: A promising therapeutic target for pneumonia caused by Gram-negative bacteria. *J. Cell. Mol. Med.*, 2019, Vol. 23, no. 9, pp. 5868-5875.
21. Drouin M., Saenz J., Chiffoleau E. C-type lectin-like receptors: head or tail in cell death immunity. *Front. Immunol.*, 2020, no. 11, 251. doi: 10.3389/fimmu.2020.00251.
22. Ebell M.H., Bentivegna M., Cai X., Hulme C., Kearney M. Accuracy of biomarkers for the diagnosis of adult community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Acad. Emerg. Med.*, 2020, Vol. 27, no. 3, pp. 195-206.
23. Endeman H., Herpers B.L., de Jong B.A.W., Voorn G.P., Grutters J.C., van Velzen-Blad H., Biesma D.H. Mannose-binding lectin genotypes in susceptibility to community-acquired pneumonia. *Chest*, 2008, Vol. 134, no. 6, pp. 1135-1140.
24. Endo Y., Takahashi M., Iwaki D., Ishida Y., Nakazawa N., Kodama T., Matsuzaka T., Kanno K., Liu Y., Tsuchiya K., Kawamura I., Ikawa M., Waguri S., Wada I., Matsushita M., Schwaeble W.J., Fujita T. Mice deficient in ficolin, a lectin complement pathway recognition molecule, are susceptible to *Streptococcus pneumoniae* infection. *J. Immunol.*, 2012, Vol. 189, no. 12, pp. 5860-5866.
25. Florin T.A., Ambroggio L., Brokamp C., Zhang Y., Rattan M., Crotty E., Belsky M.A., Krueger S., Epperson 4th T.N., Kachelmeyer A., Ruddy R., Shah S.S. Biomarkers and disease severity in children with community-acquired pneumonia. *Pediatrics*, 2020, Vol. 146, no. 3, e2020011452. doi: 10.1542/peds.2020-011452.
26. Gao X., Yan X., Zhang Q., Yin Y., Cao J. CD5L contributes to the pathogenesis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-induced pneumonia. *Int. Immunopharmacol.*, 2019, no. 72, pp. 40-47.
27. García-Laorden M.I., Rodríguez de Castro F., Solé-Violán J., Rajas O., Blanquer J., Borderías L., Aspa J., Briones M.L., Saavedra P., Marcos-Ramos J.A., González-Quevedo N., Sologuren I., Herrera-Ramos E., Ferrer J.M., Rello J., Rodríguez-Gallego C. Influence of genetic variability at the surfactant proteins A and D in community-acquired pneumonia: a prospective, observational, genetic study. *Crit. Care*, 2011, Vol. 15, no. 1, R57. doi: 10.1186/cc10030.
28. Geyer C.E., Mes L., Newling M., den Dunnen J., Hoepel W. Physiological and Pathological Inflammation Induced by Antibodies and Pentraxins. *Cells*, 2021, Vol. 10, no. 5, 1175. doi: 10.3390/cells10051175.
29. Gonzalez O.A., Kirakodu S., Novak M.J., Stromberg A.J., Orraca L., Gonzalez-Martinez J., Burgos A., Ebersole J.L. Comparative analysis of microbial sensing molecules in mucosal tissues with aging. *Immunobiology*, 2018, no. 223, pp. 279-287.
30. Gromelsky Ljungcrantz E., Askman S., Sjövall F., Paulsson M. Biomarkers in lower respiratory tract samples in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *Eur. Respir. Rev.*, 2025, Vol. 34, no. 176, 240229. doi: 10.1183/16000617.0229-2024.
31. Hollwedel F.D., Maus R., Stolper J., Khan A., Stocker B.L., Timmer M.S.M., Lu X., Pich A., Welte T., Yamasaki S., Maus U.A. Overexpression of Macrophage-Inducible C-Type Lectin Mincle Aggravates Proinflammatory Responses to *Streptococcus pneumoniae* with Fatal Outcome in Mice. *J. Immunol.*, 2020, Vol. 205, no. 12, pp. 3390-3399.
32. Kale S.D., Dikshit N., Kumar P., Balamuralidhar V., Khameneh H.J., Bin Abdul Malik N., Koh T.H., Tan G.G.Y., Tan T.T., Mortellaro A., Sukumaran B. Nod2 is required for the early innate immune clearance of *Acinetobacter baumannii* from the lungs. *Sci. Rep.*, 2017, Vol. 7, no. 1, 17429. doi: 10.1038/s41598-017-17653-y.
33. Karnaukhina M.A., Guryev A.S., Mironov K.O., Dunaeva E.A., Korchagin V.I., Bobkova O.Y., Vasilyeva I.S., Kassina D.V., Litvinova M.M. Associations of Toll-like Receptor Gene Polymorphisms with NETosis Activity as Prognostic Criteria for the Severity of Pneumonia. *Sovrem. Tekhnologii Med.*, 2021, Vol. 13, no. 3, pp. 47-53.
34. Kawai T., Ikegawa M., Ori D., Akira S. Decoding Toll-like receptors: Recent insights and perspectives in innate immunity. *Immunity*, 2024, Vol. 57, no. 4, pp. 649-673.
35. van Kempen G., Meijvis S., Endeman H., Vlamincx B., Meek B., de Jong B., Rijkers G., Bos W.J. Mannose-binding lectin and I-ficolin polymorphisms in patients with community-acquired pneumonia caused by intracellular pathogens. *Immunology*, 2017, Vol. 151, no. 1, pp. 81-88.

36. Kobayashi T., Kuronuma K., Saito A., Ikeda K., Arika S., Saitou A., Otsuka M., Chiba H., Takahashi S., Takahashi M., Takahashi H. Insufficient serum L-ficolin is associated with disease presence and extent of pulmonary Mycobacterium avium complex disease. *Respir. Res.*, 2019, Vol. 20, no. 1, 224. doi: 10.1186/s12931-019-1185-9.
37. Korkmaz F.T., Shenoy A.T., Symer E.M., Baird L.A., Odom C.V., Arafa E.I., Dimbo E.L., Na E., Molina-Arocho W., Brudner M., Standiford T.J., Mehta J.L., Sawamura T., Jones M.R., Mizgerd J.P., Traber K.E., Quinton L.J. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1 attenuates pneumonia-induced lung injury. *JCI Insight*, 2022, Vol. 7, no. 23, e149955. doi: 10.1172/jci.insight.149955.
38. Kottom T.J., Hebrink D.M., Jenson P.E., Marsolek P.L., Wüthrich M., Wang H., Klein B., Yamasaki S., Limper A.H. Dectin-2 Is a C-Type Lectin Receptor that Recognizes Pneumocystis and Participates in Innate Immune Responses. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2018, Vol. 58, no. 2, pp. 232-240.
39. Li D., Wu M. Pattern recognition receptors in health and diseases. *Signal Transduct. Target Ther.*, 2021, Vol. 6, no. 1, 291. doi: 10.1038/s41392-021-00687-0.
40. Luo Q., He X., Ning P., Zheng Y., Yang D., Xu Y., Shang Y., Gao Z. Admission Pentraxin-3 Level Predicts Severity of Community-Acquired Pneumonia Independently of Etiology. *Proteomics Clin. Appl.*, 2019, Vol. 13, no. 4, 1800117. doi: 10.1002/prca.201800117.
41. Lupfer C.R., Anand P.K., Qi X., Zaki H. Editorial: Role of NOD-Like Receptors in Infectious and Immunological Diseases. *Front. Immunol.*, 2020, no. 11, 923. doi: 10.3389/fimmu.2020.00923.
42. Ma L., Li D., Wen Y., Shi D. Advances in understanding the role of pentraxin-3 in lung infections. *Front. Immunol.*, 2025, no. 16, 1575968. doi: 10.3389/fimmu.2025.1575968.
43. Olonisakin T.F., Li H., Xiong Z., Kochman E.J., Yu M., Qu Y., Hulver M., Kolls J.K., St Croix C., Doi Y., Nguyen M.H., Shanks R.M., Mallampalli R.K., Kagan V.E., Ray A., Silverstein R.L., Ray P., Lee J.S. CD36 Provides Host Protection Against Klebsiella pneumoniae Intrapulmonary Infection by Enhancing Lipopolysaccharide Responsiveness and Macrophage Phagocytosis. *J. Infect. Dis.*, 2016, Vol. 214, no. 12, pp. 1865-1875.
44. Pan Q., Chen H., Wang F., Jeza V.T., Hou W., Zhao Y., Xiang T., Zhu Y., Endo Y., Fujita T., Zhang X.L. L-ficolin binds to the glycoproteins hemagglutinin and neuraminidase and inhibits influenza A virus infection both in vitro and in vivo. *J. Innate Immun.*, 2012, Vol. 4, no. 3, pp. 312-324.
45. Poeck H., Bscheider M., Gross O., Finger K., Roth S., Rebsamen M., Hanneschläger N., Schlee M., Rothenfusser S., Barchet W., Kato H., Akira S., Inoue S., Endres S., Peschel C., Hartmann G., Hornung V., Ruland J. Recognition of RNA virus by RIG-I results in activation of CARD9 and inflammasome signaling for interleukin 1 beta production. *Nat. Immunol.*, 2010, Vol. 11, no. 1, pp. 63-69.
46. Saijo S., Fujikado N., Furuta T., Chung S.H., Kotaki H., Seki K., Sudo K., Akira S., Adachi Y., Ohno N., Kinjo T., Nakamura K., Kawakami K., Iwakura Y. Dectin-1 is required for host defense against Pneumocystis carinii but not against Candida albicans. *Nat. Immunol.*, 2007, Vol. 8, no. 1, pp. 39-46.
47. Shi G.Q., Yang L., Shan L.Y., Yin L.Z., Jiang W., Tian H.T., Yang D.D. Investigation of the clinical significance of detecting PTX3 for community-acquired pneumonia. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2020, Vol. 24, no. 16, pp. 8477-8482.
48. Shimada K., Chen S., Dempsey P.W., Sorrentino R., Alsabeh R., Slepkin A.V., Peterson E., Doherty T.M., Underhill D., Crother T.R., Arditi M. The NOD/RIP2 pathway is essential for host defenses against Chlamydomonas pneumoniae lung infection. *PLoS Pathog.*, 2009, Vol. 5, no. 4, e1000379. doi: 10.1371/journal.ppat.1000379.
49. Siljan W.W., Holter J.C., Nymo S.H., Husebye E., Ueland T., Skattum L., Bosnes V., Garred P., Frøland S.S., Mollnes T.E., Aukrust P., Heggelund L. Low Levels of Immunoglobulins and Mannose-Binding Lectin Are Not Associated With Etiology, Severity, or Outcome in Community-Acquired Pneumonia. *Open Forum Infect. Dis.*, 2018, Vol. 5, no. 2, ofy002. doi: 10.1093/ofid/ofy002.
50. Spoorenberg S.M., Vestjens S.M., Rijkers G.T., Meek B., van Moorsel C.H., Grutters J.C., Bos W.J. YKL-40, CCL18 and SP-D predict mortality in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Respirology*, 2017, Vol. 22, no. 3, pp. 542-550.
51. Świerzko A.S., Cedzyński M. The Influence of the Lectin Pathway of Complement Activation on Infections of the Respiratory System. *Front. Immunol.*, 2020, no. 11, 585243. doi: 10.3389/fimmu.2020.585243.
52. Taban Q., Mumtaz P.T., Masoodi K.Z., Haq E., Ahmad S.M. Scavenger receptors in host defense: from functional aspects to mode of action. *Cell Commun. Signal*, 2022, Vol. 20, no. 1, 2. doi: 10.1186/s12964-021-00812-0
53. Taras R., Capitanescu G., Ionescu M., Cinteza E., Balgradean M. The prognostic value of mannose-binding lectin in community-acquired pneumonia. *Maedica (Bucur.)*, 2020, Vol. 15, no. 1, pp. 11-17.
54. Tsuchiya K., Suzuki Y., Yoshimura K., Yasui H., Karayama M., Hozumi H., Furuhashi K., Enomoto N., Fujisawa T., Nakamura Y., Inui N., Yokomura K., Suda T. Author correction: macrophage mannose receptor CD206 predicts prognosis in community-acquired pneumonia. *Sci. Rep.*, 2020, Vol. 10, no. 1, 3324. doi: 10.1038/s41598-020-58958-9.
55. Wang Z., Wang X., Zou H., Dai Z., Feng S., Zhang M., Xiao G., Liu Z., Cheng Q. The basic characteristics of the pentraxin family and their functions in tumor progression. *Front. Immunol.*, 2020, no. 11, 1757. doi: 10.3389/fimmu.2020.01757.

56. Xiao X., Fu Y., You W., Huang C., Zeng F., Gu X., Sun X., Li J., Zhang Q., Du W., Cheng G., Liu Z., Liu L. Inhibition of the RLR signaling pathway by SARS-CoV-2 ORF7b is mediated by MAVS and abrogated by ORF7b-homologous interfering peptide. *J. Virol.*, 2024, Vol. 98, no. 5, e0157323. doi: 10.1128/jvi.01573-23.
57. Xuan S., Ma Y., Zhou H., Gu S., Yao X., Zeng X. The implication of dendritic cells in lung diseases: Immunological role of toll-like receptor 4. *Genes Dis.*, 2023, Vol. 11, no. 6, 101007. doi: 10.1016/j.gendis.2023.04.036.
58. Yoneyama M., Kato H., Fujita T. Physiological functions of RIG-I-like receptors. *Immunity*, 2024, Vol. 57, no. 4, pp. 731-751.
59. Zhao M., Tan X., Wu X.. The Role of ficolins in lung injury. *J. Innate Immun.*, 2024, Vol. 16, no. 1, pp. 440-450.
60. Zhu L., Qi Z., Zhang H., Wang N. Nucleic acid sensor-mediated PANoptosis in viral infection. *Viruses*, 2024, Vol. 16, no. 6, pp. 966.

Авторы:

Золотов М.О. — к.м.н., доцент кафедры медицинской микробиологии и иммунологии, заведующий лабораторией трансляционных технологий и междисциплинарных связей научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Самара, Россия

Мигачёва Н.Б. — д.м.н., доцент, заведующая кафедрой педиатрии ИПО, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Самара, Россия

Лямин А.В. — д.м.н., доцент, профессор кафедры медицинской микробиологии и иммунологии, директор научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Самара, Россия

Authors:

Zolotov M.O., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Medical Microbiology and Immunology; Head, Laboratory of Translational Technologies and Interdisciplinary Relations at the Professional Center for Education and Research in Genetic and Laboratory Technologies, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

Migacheva N.B., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Head, Department of Pediatrics, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

Lyamin A.V., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Professor, Department of Medical Microbiology and Immunology; Director, Professional Center for Education and Research in Genetic and Laboratory Technologies, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

Поступила 04.11.2025

Отправлена на доработку 05.11.2025

Принята к печати 10.11.2025

Received 04.11.2025

Revision received 05.11.2025

Accepted 10.11.2025

РОЛЬ В-КЛЕТОК И ФОРМИРОВАНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ПАМЯТИ ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

Загидуллина Э.Р., Калиберденко В.Б., Эминов Э.Э., Гальченко А.А.,
Перетокина О.В., Якубова Г.А., Онипко В.В., Кирюхина К.П.,
Хименко А.Ю., Зиновьев М.В., Разманова Д.Г., Олиферук А.А.,
Линик В.В., Самилык Е.А., Бондаренко А.И.

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

Резюме. Цель работы – проанализировать особенности В-клеточного иммунного ответа и формирование иммунологической памяти у людей после вакцинации против вируса папилломы человека (ВПЧ) и при естественном заражении, а также оценить эффективность различных типов вакцин, режимов вакцинации и факторов, влияющих на длительность защиты от вируса папилломы человека. Литературный обзор включает анализ научных работ из баз данных PubMed, Embase, eLIBRARY, «КиберЛенинка» и Web of Science, CNKI и MEDLINE. Период поиска охватывал публикации с 2000 по 2023 год с упором на последнее десятилетие. Использовались ключевые слова и их комбинации: HPV vaccine, B cell memory, memory B cells, humoral immunity, long-term immunity, immunological memory, plasma cells, Gardasil, Cervarix. Критерии включения и исключения: в анализ включались оригинальные исследования (рандомизированные контролируемые, когортные исследования) и систематические обзоры, посвященные изучению гуморального иммунного ответа, динамики специфических антител и популяций В-лимфоцитов памяти после вакцинации против ВПЧ у людей. Критериями исключения служили: публикации не на английском или русском языках; исследования, сфокусированные исключительно на Т-клеточном иммунитете; работы, выполненные только на животных моделях; тезисы конференций и нерцензируемые статьи. Процедура отбора: отбор проводился в два этапа. На первом этапе производилась оценка релевантности по заголовку и аннотации. На втором этапе проводился полнотекстовый анализ статей, прошедших первичный фильтр, для окончательной

Адрес для переписки:

Загидуллина Эмилия Рафиевна
Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский
институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский
федеральный университет имени В.И. Вернадского»
295051, Россия, Республика Крым, г. Симферополь,
буль. Ленина, 5/7.
Тел.: 8 (978) 223-90-66.
E-mail: m.igarasi@yandex.ru

Address for correspondence:

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

Образец цитирования:

Э.Р. Загидуллина, В.Б. Калиберденко, Э.Э. Эминов,
А.А. Гальченко, О.В. Перетокина, Г.А. Якубова,
В.В. Онипко, К.П. Кирюхина, А.Ю. Хименко,
М.В. Зиновьев, Д.Г. Разманова, А.А. Олиферук,
В.В. Линик, Е.А. Самилык, А.И. Бондаренко «Роль
В-клеток и формирование иммунологической памяти
после вакцинации против вируса папилломы человека»
// Медицинская иммунология, 2026. Т. 28, № 2.
С. 253-264.
doi: 10.15789/1563-0625-ROB-3315

© Загидуллина Э.Р. и соавт., 2026
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

E.R. Zagidullina, V.B. Kaliberdenko, E.E. Eminov,
A.A. Galchenko, O.V. Peretokina, G.A. Yakubova,
V.V. Onipko, K.P. Kiryukhina, A.Yu. Khimenko,
M.V. Zinoviev, D.G. Razmanova, A.A. Olfiruk, V.V. Linik,
E.A. Samilyk, A.I. Bondarenko "Role of B cells and
development of immunological memory after vaccination
against human papillomavirus", Medical Immunology
(Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2026, Vol. 28, no. 2,
pp. 253-264.
doi: 10.15789/1563-0625-ROB-3315

© Zagidullina E.R. et al., 2026
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-ROB-3315

проверки соответствия критериям включения. В итоговую подборку вошли 55 публикаций, наиболее полно отражающие современные представления о роли В-клеток в поствакцинальном иммунитете против ВПЧ. Вирус папилломы человека (ВПЧ) является основной причиной рака шейки матки. Существуют три вакцины: «Церварикс» (бивалентная), «Гардасил-4» (квадριвалентная) и «Гардасил-9» (новалентная), которые эффективны более чем на 90%. Вакцинация снижает риск развития рака шейки матки и других раков, связанных с ВПЧ. В 2020 году ВОЗ запустила глобальную стратегию по ликвидации рака шейки матки как важной проблемы здоровья населения. Эффективность вакцин против ВПЧ подтверждена клиническими и популяционными исследованиями. Вакцина 4vHPV снижает частоту остроконечных кондилом на 76%, а профилактика рака шейки матки у молодых женщин достигает 53-57%. В Финляндии вакцинация показала 100%-ную защиту от ВПЧ-ассоциированного рака у вакцинированных по сравнению с невакцинированными. Схемы с двумя и тремя дозами обеспечивают сопоставимую защиту, а однократный режим в ряде исследований демонстрирует эффективность 89-100%. Оптимальный иммунный ответ достигается при вакцинации детей 9-13 лет с двумя дозами. Адъюванты усиливают антительный и В-клеточный ответ, что важно для иммунологической памяти. Такая эффективность создает предпосылки для расширения применения однократного режима, что поможет повысить охват вакцинацией и снизить затраты на программы профилактики рака шейки матки. Несмотря на признаки того, что одна доза вакцины против ВПЧ обеспечивает хорошую защиту от предраковых поражений, уровень антител при одной дозе ниже, чем после двух или трех. Защита после одной дозы, возможно, больше зависит от ответа В-клеток памяти при повторном контакте с антигеном. Однако данных о В-клеточном ответе после одной дозы вакцины нет, равно как и достаточных исследований локальных анамнестических ответов при повторном воздействии. Было бы большим достижением в вакцинологии, если бы одна доза вакцины против ВПЧ доказала способность вызывать защитный В-клеточный ответ при повторном контакте с антигенами ВПЧ.

Ключевые слова: вакцинация от вируса папилломы человека, В-клетки, вирус папилломы человека, иммунный ответ, антитело, ревакцинация

ROLE OF B CELLS AND DEVELOPMENT OF IMMUNOLOGICAL MEMORY AFTER VACCINATION AGAINST HUMAN PAPILLOMAVIRUS

Zagidullina E.R., Kaliberdenko V.B., Eminov E.E., Galchenko A.A., Peretokina O.V., Yakubova G.A., Onipko V.V., Kiryukhina K.P., Khimenko A.Yu., Zinoviev M.V., Razmanova D.G., Oliferuk A.A., Linik V.V., Samilyk E.A., Bondarenko A.I.

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

Abstract. The aim of the present review was to analyze the features of B cell immune response and development of immunological memory in humans after vaccination against human papillomavirus (HPV) and during natural infection, as well as to evaluate the efficiency of various types of vaccines, vaccination regimens and factors affecting the duration of protection against human papillomavirus. The literature review includes an analysis of research papers from the databases PubMed, Embase, eLibrary, CyberLeninka and Web of Science, CNKI and MEDLINE. The search period covered publications from 2000 to 2023, with a focus on the last decade. The following keywords and their combinations were used: "HPV vaccine", "B cell memory", "memory B cells", "humoral immunity", "long-term immunity", "immunological memory", "plasma cells", "Gardasil", "Cervarix". Inclusion and exclusion criteria: The analysis included original studies (randomized controlled, cohort studies) and systematic reviews devoted to the study of the humoral immune response, dynamics of specific antibodies and populations of memory B lymphocytes after HPV vaccination in humans. The exclusion criteria were as follows: publications not in English or Russian; research focused exclusively on T cell immunity; work performed only on animal models; conference abstracts and uncensored articles. Selection procedure:

The selection was carried out in two stages: (1) Relevance was assessed based on the title and annotation; (2) A full-text analysis of the articles that passed the primary filter was carried out for final verification of compliance with the inclusion criteria. The final selection included 55 publications that most fully reflect the current understanding of the role of B cells in post-vaccination immunity against HPV. Human papillomavirus is the leading cause of cervical cancer. There are three vaccines: Cervarix (bivalent), Gardasil-4 (quadrivalent) and Gardasil-9 (nonavalent), which show efficiency of >90%. Vaccination reduces the risk of developing cervical cancer and other HPV-related disorders. In 2020, WHO launched a global strategy to eliminate cervical cancer as an important public health problem. The effectiveness of HPV vaccines has been confirmed by clinical and population-based studies. The 4vHPV vaccine reduces the incidence of genital warts by 76%, and prevention of cervical cancer in young women reaches 53-57%. In Finland, vaccination showed 100% protection against HPV-associated cancer in vaccinated people compared to those who were not vaccinated. Two- and three-dose regimens provide comparable protection, and a single-dose regimen has demonstrated 89-100% efficacy in a number of studies. The optimal immune response is achieved by vaccinating children aged 9-13 years with two doses. Despite some observations showing that a single dose of HPV vaccine provides good protection against precancerous lesions, the level of antibodies after one dose is lower than after two or three vaccinations. Protection after a single dose may depend more on the response of memory B cells upon repeated contact with the antigen. However, there are no data concerning B cell response after a single dose of HPV vaccine, as well as sufficient studies of local anamnestic responses upon repeated exposure. It would be a great advance in vaccinology if a single dose of HPV vaccine proved its ability to induce protective B cell memory upon repeated contact with HPV antigens.

Keywords: human papillomavirus vaccination, B cells, human papillomavirus, immune response, antibody, revaccination

Введение

Вирус папилломы человека (ВПЧ) признан непосредственной этиологической причиной рака шейки матки. Разработка и широкое применение вакцин против ВПЧ позволяет рассматривать рак шейки матки как профилактически значимое заболевание [25]. На сегодняшний день в обращении находятся три одобренных препарата для вакцинации против ВПЧ: бивалентный «Церварикс», действующий против двух типов вируса [27, 40]; квадριвалентный «Гардасил-4», обеспечивающий защиту от четырех разновидностей [4]; и «Гардасил-9», формирующий иммунитет против девяти типов ВПЧ [49]. Клинические исследования демонстрируют эффективность вакцин на уровне более 90% для двух- и четырехвалентных и свыше 95% для новалентной при введении до инфицирования ВПЧ [28]. Сравнительная характеристика этих трех вакцин по валентности, целевым типам ВПЧ, защите от остроконечных кондилом, адьюванту и заявленной эффективности представлена в таблице 1. Профилактическая иммунизация против ВПЧ является ключевым инструментом снижения заболеваемости и смертности от ассоциированных с данным вирусом онкологических патологий, включая не только рак шейки матки, но и злокачественные новообразования влагалища, вульвы, анального канала, полового члена и ротоглоточной области. Признанием этой роли стало принятие Всемирной ассамблеей здравоохранения в августе 2020 года резолюции, которая послужила основой для запуска ВОЗ масштабной програм-

мы по полной элиминации рака шейки матки из перечня значимых угроз системе здравоохранения [54].

Иммунитет после вакцинации от ВПЧ

Ключевой механизм иммунной защиты, индуцированной вакцинацией против ВПЧ, как и в случае с большинством профилактических препаратов, основан на генерации специфических антител. Часть этих иммуноглобулинов обладает нейтрализующей активностью в отношении вируса, предотвращая инфицирование. Результаты многочисленных клинических исследований, проведенных в различных регионах мира, подтвердили формирование иммунного ответа и длительную защиту после вакцинации препаратами 2vHPV [29, 39], 4vHPV [19, 43] и 9vHPV [30] у здоровых подростков. Максимальные титры антител достигаются примерно через месяц после иммунизации, после чего уровень антител снижается в течение примерно двух лет, выходя на устойчивое плато, сохраняющееся на протяжении многих лет [26]. Динамика гуморального и В-клеточного ответа после вакцинации, включая пик через месяц, плато к 24 месяцам, эффект ревакцинации и сравнение вакцин 2vHPV и 4vHPV, обобщена в таблице 2.

Поддержание постоянного уровня сывороточных антител в кровотоке, являющихся основными молекулами, распознающими и нейтрализующими патогены, обеспечивается их непрерывной продукцией плазматическими клетками. Долгоживущие плазматические клетки (ДПК) представляют собой класс зрелых дифференциро-

ТАБЛИЦА 1. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВАКЦИН ПРОТИВ ВПЧ

TABLE 1. COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF HPV VACCINES

Характеристика Characteristic	Церварикс (2vHPV) Cervarix (2vHPV)	Гардасил-4 (4vHPV) Gardasil-4 (4vHPV)	Гардасил-9 (9vHPV) Gardasil-9 (9vHPV)
Валентность Valency	Бивалентная Bivalent	Квадривалентная Quadrivalent	Новалентная Nonavalent
Целевые типы ВПЧ Target HPV Types	16, 18	6, 11, 16, 18	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58
Защита от остроконечных кондилом Protection against Genital Warts	Нет No	Есть Yes	Есть Yes
Адъювант Adjuvant	AS04 (MPL + соль AI) AS04 (MPL + AI salt)	Соль алюминия Aluminum salt	Соль алюминия Aluminum salt
Заявленная эффективность Stated Efficacy	> 90%	> 90%	> 95%

ТАБЛИЦА 2. ДИНАМИКА ГУМОРАЛЬНОГО И В-КЛЕТОЧНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ

TABLE 2. DYNAMICS OF HUMORAL AND B CELL IMMUNE RESPONSE AFTER VACCINATION

Временной период Time Period	Характеристика гуморального иммунитета Humoral Immunity Characteristics	Характеристика В-клеточного иммунитета B cell Immunity Characteristics
Через 1 месяц после курса 1 Month Post-Vaccination Course	Достижение пиковых титров антител Peak antibody titers are reached	Начало формирования пула В-клеток памяти Initial formation of the B memory cell pool
24 месяца после курса 24 Months Post-Vaccination Course	Снижение титров и выход на устойчивое «плато» Antibody titers decline and reach a stable "plateau"	Пул сформирован, но его реактивность может быть подавлена высокими титрами антител The pool is formed, but its reactivity may be suppressed by high antibody titers
Ревакцинация Revaccination	Мощный «буст-эффект», резкий рост титров (анамнестический ответ) Powerful boost "effect," sharp increase in titers (anamnestic response)	Значительная активация, клональная экспансия и дифференцировка в плазмциты Significant activation, clonal expansion, and differentiation into plasmocytes
Сравнение: 2vHPV и 4vHPV Comparison: 2vHPV vs 4vHPV	Более высокий начальный уровень антител у 2vHPV Higher initial antibody levels with 2vHPV	Больше В-клеток памяти сразу после вакцинации у 2vHPV, но выше доля лиц с обнаруживаемыми В-клетками через 4-5 лет у 4vHPV More B-memory cells shortly after vaccination with 2vHPV, but a higher proportion of individuals with detectable B-memory cells after 4-5 years with 4vHPV
Роль в долгосрочной защите Role in long-term protection	Обеспечивается долгоживущими плазматическими клетками (LLPCs) Maintained by long-lived plasma cells (LLPCs)	Обеспечивает быстрый и мощный ответ при повторной встрече с антигеном Provides a rapid and powerful response upon re-exposure to the antigen

ванных В-клеток, способных секретировать антитела специфически к антигену или вакцине в течение длительного времени, независимо от повторного воздействия антигена. В-лимфоциты памяти (Vmem) репрезентируют долгоживущую популяцию антиген-специфичных клеток, персистирующих в организме в состоянии иммунологического покоя. Ключевой функциональной характеристикой данной популяции является способность к быстрой клональной экспансии и терминальной дифференцировке в антителопродуцирующие плазмциты при реэкспозиции с гомологичным антигеном. Вакцинация, инициируя первичный иммунный ответ, индуцирует селекцию и клональную экспансию антиген-реактивных Vmem. Этот процесс формирует основу иммунологической памяти, что в конечном итоге детерминирует развитие высокоамплитудного и ускоренного вторичного гуморального ответа при последующих встречах с патогеном [1].

Вакцинация в большинстве случаев инициирует продукцию большого количества антител. Однако не все антитела обладают одинаковыми свойствами. Существуют антитела, оказывающие минимальную защиту, при этом некоторые вирусы способны уклоняться от иммунного ответа, вызывая продукцию неэффективных антител, связывающихся с вирусом, но не обеспечивающих его элиминацию [35, 51]. Большинство антител, связывающихся с ВПЧ-16, также обладают нейтрализующей активностью, что, вероятно, способствует высокой эффективности вакцины [6].

Иммунологическая память и эффективность вакцин от ВПЧ

Идеальная вакцина должна обеспечивать продолжительный иммунный ответ, гарантирующий долговременную защиту от этиологического агента. Вакцинация против вируса папилломы человека преимущественно направлена на детей и подростков с целью создания защиты до начала половой жизни [22]. Несмотря на то, что показатель эффективности вакцин зависит также от охвата вакцинацией, уровня ее принятия и программ догоняющей вакцинации, основой эффективности является именно длительный и устойчивый иммунный ответ у привитых лиц [41].

Исследования различных групп подтвердили формирование иммунологической памяти после вакцинации против ВПЧ. Все три вакцины вызывают увеличение числа циркулирующих В-клеток памяти. Аналогично результатам серологических тестов, реакции памяти, специфичные к ВПЧ16, превосходят ответы к ВПЧ18 спустя один месяц после вакцинации [16, 17]. Вакцина 2vHPV индуцирует антительный ответ большей величины по сравнению с 4vHPV, что сопровождается

увеличением количества В-клеток памяти после 2vHPV в сравнении с 4vHPV [36, 37]. Однако через 4-5 лет после вакцинации доля вакцинированных с обнаруживаемыми В-клетками памяти была выше среди получавших 4vHPV (90%), чем 2vHPV (47%). Введение вакцины на основе вирусоподобных частиц HPV16 вызвало образование В-клеток памяти у 73,7% участников через месяц после второй дозы и у 100% – после третьей, в то время как у получавших плацебо реакции не было [12].

Проведение ревакцинации спустя 5 лет после первичной иммунизации индуцировало анамнестический гуморальный ответ, что подтверждает формирование устойчивой иммунологической памяти при использовании как 9vHPV, так и 4vHPV вакцин. Наблюдаемый серологический буст-эффект при реэкспозиции антигену рассматривается в качестве маркера активации В-лимфоцитов памяти, демонстрируя функциональную сохранность механизмов иммунологической памяти. Отмечено, что среди вакцинированных 2vHPV присутствовали лица с антителами в сыворотке, но без обнаруживаемых В-клеток памяти, тогда как среди вакцинированных 4vHPV некоторые имели В-клетки памяти при отсутствии антител. При этом у 2vHPV привитых выявлялось больше В-клеток памяти, специфичных к ВПЧ18, чем у 4vHPV. Анамнестический ответ, вызванный повторной дозой спустя 5 лет после трехкратной вакцинации 9vHPV, свидетельствует о стойкой иммунной памяти и наличии В-клеток памяти [9]. Лица, ранее получившие три дозы 2vHPV, при введении четвертой дозы спустя 7 лет демонстрировали быстрый и мощный анамнестический ответ. Исследование также отмечает 100% ответ В-клеток памяти спустя месяц после четвертой дозы 2vHPV с увеличением числа специфичных В-клеток против ВПЧ16 и 18 в 55 и 15 раз соответственно, а также высокой кросс-реакцией к ВПЧ31 и 45 с 39- и 37-кратным увеличением [18]. Это может быть связано с высоким сходством генетических последовательностей между типами ВПЧ16 и 31, а также ВПЧ18 и 45. Таким образом, три дозы 2vHPV способны вызвать иммунологическую память не только к целевым типам, но и к близкородственным [18, 20].

Эффективность индукции В-клеток памяти зависит от возраста реципиентов, количества доз и типа адьюванта. Оптимальный ответ наблюдается у детей 9-13 лет после двух доз 4vHPV, что поддерживает режим вакцинации с двумя дозами у этой возрастной группы. У лиц старше 16 лет иммунологическая память была снижена после трех доз по сравнению с младшей группой. Это свидетельствует о значимости возраста для формирования иммунологической памяти и указы-

вает, что вакцинация в возрасте 9-13 лет имеет максимальную эффективность [48]. Мы ранее сообщали, что В-клеточная память формируется слабее после третьей дозы вакцины по сравнению с бустерной дозой через 24 месяца после основной серии. Это указывает на субоптимальное время введения третьей дозы, что подчеркивает необходимость подбора схемы вакцинации с учетом индуцируемого ею иммунного ответа. Интервал между дозами играет критическую роль, так как В-клетки требуют 4-6 месяцев на созревание и дифференцировку в высокоаффинные клетки памяти после первой дозы [47]. Это означает, что вторая доза должна вводиться с таким интервалом, чтобы обеспечить оптимальное созревание иммунной памяти и активацию В-клеток, которые бы эффективно секретируют антитела [44].

В 2017 году Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) были утверждены режимы вакцинации против ВПЧ, предусматривающие введение двух доз для детей. Для вакцин 2vHPV и 9vHPV рекомендован интервал между введением доз 0 и 5-13 месяцев для реципиентов в возрасте 9-14 лет, тогда как для препарата 4vHPV установлена схема 0 и 6 месяцев для возрастной группы 9-15 лет. Для лиц, инициирующих вакцинацию в более старшем возрасте (≥ 15 лет для 2vHPV/9vHPV и ≥ 14 лет для 4vHPV), рекомендовано применение трехдозовой схемы иммунизации. Стандартные графики введения предполагают инъекции в моменты времени 0, 1 и 6 месяцев для 2vHPV, и 0, 2 и 6 месяцев для 4vHPV и 9vHPV. Показанием для введения дополнительной (третьей) дозы является также несоблюдение установленных временных интервалов между первичными инъекциями, а именно: введение второй дозы ранее 5-месячного срока для 2vHPV и 9vHPV, и ранее 6-месячного срока для 4vHPV [55].

Тип и количество адъювантов также влияют на антительный ответ. Важно изучить, насколько это применимо к специфическим В-клеткам памяти. Например, AS04 (комбинация монофосфолипидов А и алюминиевого соли) индуцирует В-клеточный ответ в 2,2-5,2 раза выше, чем адъюванты, содержащие только алюминий, что подтверждает влияние адъювантов на формирование В-клеточной памяти. MPL — это детоксифицированный липополисахарид *Salmonella minnesota* с иммуноактивирующими свойствами, стимулирующий врожденный иммунитет через длительную активацию антиген-презентирующих клеток. Эта активация может способствовать поддержанию плазматических клеток, ответственных за высокие уровни циркулирующих антител у вакцинированных 2vHPV [21].

Индуцируемый вакцинацией долговременный и стабильный гуморальный иммунитет ха-

рактеризуется формированием специфических антител не только к типам высокого онкогенного риска (ВПЧ 16 и 18), но и к типам низкого онкогенного риска (ВПЧ 6 и 11), входящим в спектр действия 4-валентной вакцины против ВПЧ [38]. Согласно данным клинических исследований, вакцинация против ВПЧ индуцирует интенсивный ответ, достигающий максимальных значений через месяц после завершения курса иммунизации. В последующем наблюдается постепенное снижение титров антител с последующей стабилизацией на плато примерно через 24 месяца после вакцинации. Данная динамика серологического профиля может быть объяснена кратковременным периодом полувыведения сывороточных иммуноглобулинов, составляющим от нескольких суток до одного месяца [34], длительное поддержание высокого уровня антител обеспечивается постоянным пополнением за счет долгоживущих плазматических клеток (LLPCs), специфичных к вакцине, и происходит в антителозависимом механизме без участия В-клеток памяти (Bmems). Если бы устойчивый гуморальный ответ после вакцины против ВПЧ был вызван активацией В-клеток памяти, при повторном контакте с антигеном наблюдался бы резкий всплеск титров антител, чего не происходит [33].

Ранее мы сообщили об обратной корреляции между ответом В-клеток памяти и уровнем существующих антител. Проведенный сравнительный анализ продемонстрировал, что интенсивность ответа В-лимфоцитов памяти, оцененная через неделю после завершения стандартного курса вакцинации (схема 0, 2 и 6 месяцев), была существенно ниже по сравнению с реакцией, зарегистрированной через неделю после введения бустерной дозы, примененной спустя 24 месяца после первичной иммунизации.

Предполагаемый механизм данного феномена заключается в блокаде реактивации и клональной экспансии В-лимфоцитов памяти высокими титрами специфических антител, индуцированных первыми двумя дозами 4-валентной вакцины (0 и 2 месяца). Циркулирующие иммуноглобулины способны нейтрализовать антигенный состав третьей дозы, предотвращая тем самым рестимуляцию памяти В-клеток. Однако по мере снижения сывороточного уровня антител через 2 года бустерная иммунизация приводит к более выраженной активации и пролиферации данного клеточного пула [45].

Обнаруженная закономерность имеет аналогии с иммунным ответом при вакцинации против желтой лихорадки препаратом YF-17D. Установлено, что предсуществующие нейтрализующие антитела, сформированные после первичной

однократной иммунизации, ингибируют репликацию вирусных частиц при последующем введении бустерной дозы через 10-летний срок [5]. Продемонстрированный феномен иммунного вмешательства имеет аналогии в формировании иммунитета против вируса гриппа. Высокие превакцинальные титры специфических антител к определенному штамму вируса гриппа супрессируют клональную экспансию антителопродуцирующих плазмочитов и реактивацию В-лимфоцитов памяти при ревакцинации гомологичным антигеном.

Парадоксальным образом, несмотря на ожидание более интенсивного серологического ответа при повторной презентации идентичных антигенных детерминант, максимальная активация В-клеточного звена наблюдалась в отношении антигенно дивергентного штамма, впервые включенного в вакцинный препарат. Полученные данные свидетельствуют, что формирование В-клеточного ответа при разработке новых стратегий иммунизации определяется сложным взаимодействием между предсуществующим репертуаром В-клеток памяти и уровнем циркулирующих специфических иммуноглобулинов [3].

Индукция В-клеточного иммунитета при инфицировании вирусом папилломы человека

Формирование В-клеточного ответа при инфицировании ВПЧ имеет ряд особенностей, обусловленных спецификой жизненного цикла вируса. Полный репликативный цикл ВПЧ протекает исключительно в эпителиальных тканях, что позволяет патогену минимизировать экспрессию высокоиммуногенных капсидных белков в зонах, доступных для иммунного надзора. Синтез вирусных капсидов происходит преимущественно в терминально дифференцированных слоях эпидермиса, что объясняет низкие сывороточные титры специфических антител при естественной инфекции.

Существенным аспектом патогенеза является исключительно медленная кинетика репликации ВПЧ, представляющая собой многостадийный процесс. Последовательные этапы включают связывание белка L1 с гепарансульфат-содержащими протеогликанами базальной мембраны, конформационную перестройку L1 и протеолитическое расщепление белка L2 феррином перед интернализацией вирусной частицы. Данный многочасовой процесс (12-24 часа) создает продолжительное временное окно для нейтрализации вируса антителами, индуцированными вакцинацией.

Предполагается, что исключительная эффективность вакцин против ВПЧ может быть обусловлена уязвимостью вируса именно на стадии проникновения в клетку-мишень [46].

Большинство сексуально активных женщин заражаются ВПЧ как минимум один раз в жизни. Точно определить число женщин, когда-либо инфицированных ВПЧ, сложно, так как не у всех происходит сероконверсия или сохраняется положительный уровень антител. Однако большинство инфекций являются временными и самостоятельно проходят в течение 2 лет. Данные показывают, что уровень антительного ответа после естественной инфекции ВПЧ значительно ниже (примерно в 40 раз), чем после вакцинации [8, 15, 24, 50]. Исследование вакцины против ВПЧ в Коста-Рике – рандомизированное испытание эффективности 2-валентной вакцины для профилактики ВПЧ 16/18 и предраковых поражений показало, что высокий уровень антител, вызванных естественным образом, может защищать от повторного заражения. Среди невакцинированных женщин в контрольной группе те, у кого титры антител к ВПЧ16 и ВПЧ18 были выше, имели значительно меньший риск последующей инфекции ВПЧ16 (снижение риска на 50%) и ВПЧ18 (снижение на 64%) в течение до 4 лет наблюдения [42]. Тем не менее до сих пор не ясно, способна ли естественная инфекция вызвать настолько сильный ответ, чтобы запустить каскад образования и поддержания большого количества В-клеток памяти, обеспечивающих долгосрочную защиту. Женщины, ранее инфицированные ВПЧ и имевшие антитела до вакцинации, при прививке 4-валентной вакциной имели титры антител примерно в 12-26 раз выше, чем женщины, не имевшие ВПЧ до вакцинации, что дополнительно свидетельствует о целесообразности вакцинации женщин с положительным статусом ВПЧ [52].

Опыт вакцинации и иммунный ответ при других инфекциях

Различные вакцины демонстрируют существенные различия в продолжительности формируемого иммунитета. Исторически значимая вакцина против натуральной оспы – первая успешная вакцина в истории человечества, приведшая к эрадикации заболевания – индуцирует специфический иммунный ответ, сохраняющийся на протяжении десятилетия. Данный ответ характеризуется одновременным поддержанием пула циркулирующих антител, памятьных В-лимфоцитов и CD4⁺T-клеток [7, 11]. Функциональная компетентность В-клеток памяти подтверждается развитием анамнестического ответа при ревакцинации и наличием положительной корреляции между уровнем специфических иммуноглобулинов и величиной данного клеточного пула.

Схожие закономерности наблюдаются при использовании бесклеточной коклюшной и жи-

вой аттенуированной коревой вакцин, где также регистрируется положительная корреляция между гуморальным и клеточным компонентами иммунной памяти [31].

В случае рекомбинантной вакцины против гепатита В, содержащей поверхностный антиген (HBsAg) и адъювант на основе солей алюминия, специфические антитела детектируются в сыворотке крови даже спустя 10 лет после иммунизации [4, 14]. При этом у значительной части ревакцинированных лиц с недетектируемыми титрами антител наблюдается быстрая сероконверсия с выраженным анамнестическим ответом, свидетельствующая о сохранении функционально активного пула В-лимфоцитов памяти [53]. Однако корреляция между количеством HBsAg-специфичных В-клеток памяти и уровнем соответствующих антител в сыворотке отсутствует. Исследования иммунного ответа на корь и дифтерийный анатоксин показали отсутствие значимой линейной корреляции между числом циркулирующих IgG-позитивных В-клеток памяти и уровнем специфических IgG в сыворотке [2, 32]. Уровень антител к столбняку остается стабильным после удаления селезенки и лимфатических узлов, что свидетельствует о том, что В-клетки памяти не обязательны для поддержания иммунного ответа [23]. Из-за высокой изменчивости вирусов гриппа ежегодно появляются новые штаммы, а антитела после вакцинации формируются на короткий срок, поэтому ежегодно необходимы повторные прививки. Плазматические клетки костного мозга, специфичные к вирусу гриппа, обнаруживаются через 4 недели после иммунизации инактивированной вакциной, но их количество возвращается почти к исходному уровню через один год. Короткий срок жизни этих клеток частично объясняет ограниченную длительность защиты от гриппа [13].

Результаты

Эффективность вакцин подтверждена многочисленными клиническими исследованиями и крупными популяционными когортными исследованиями в разных странах. Так, например, эффективность 4vHPV вакцины по снижению частоты остроконечных кондилом достигла 76%, а профилактика рака шейки матки – более 53-57% для молодых женщин. Эффективность вакцины против ВПЧ в отношении предотвращения ВПЧ-

ассоциированного рака в Финляндии составила 100% в группе вакцинированных по сравнению с невакцинированными. Схемы вакцинации с двумя и тремя дозами показали сопоставимую защиту, а однодозовый режим в некоторых исследованиях тоже продемонстрировал высокую эффективность (89-100%).

Возраст вакцинации и схема дозирования имеют важное значение: оптимальная эффективность иммунного ответа наблюдается при вакцинации детей 9-13 лет с двумя дозами. Адъюванты влияют на величину антительного и В-клеточного ответа, что важно для формирования иммунологической памяти.

Выводы

Выдающаяся эффективность вакцин против вируса папилломы человека (ВПЧ) обусловлена совокупностью ключевых факторов. Высокая иммуногенность вирусоподобных частиц (VLP), используемых в данных препаратах, связана с их структурной организацией, обеспечивающей пространственную презентацию множества конформационных В-клеточных эпитопов. Продуцируемый в ответ гуморальный иммунитет характеризуется индукцией высокоаффинных нейтрализующих антител, демонстрирующих исключительную персистенцию с сохранением значительных титров на протяжении многих лет после завершения курса иммунизации.

Несмотря на появляющиеся эпидемиологические данные о достаточной эффективности однократного введения для профилактики предраковых поражений, серологические исследования убедительно свидетельствуют, что величина гуморального ответа при схеме с одной дозой является статистически значимо ниже по сравнению с уровнями, достигаемыми при двух- или трехдозовых режимах вакцинации. Защита после одной дозы, возможно, больше зависит от ответа В-клеток памяти при повторном контакте с антигеном. Однако данных о В-клеточном ответе после одной дозы вакцины нет, равно как и достаточных исследований локальных анамнестических ответов при повторном воздействии. Было бы большим достижением в вакцинологии, если бы одна доза вакцины против ВПЧ доказала способность вызывать защитную В-клеточную память при повторном контакте с антигенами ВПЧ.

Список литературы / References

1. Amanna I.J., Slifka M.K. Mechanisms that determine plasma cell lifespan and the duration of humoral immunity. *Immunol. Rev.*, 2010, Vol. 236, no. 1, pp. 125-138.
2. Amanna I.J., Carlson N.E., Slifka M.K. Duration of humoral immunity to common viral and vaccine antigens. *N. Engl. J. Med.*, 2021, Vol. 357, no. 19, pp. 1903-1915.
3. Andrews S.F., Kaur K., Pauli N.T. High preexisting serological antibody levels correlate with diversification of the influenza vaccine response. *J. Virol.*, 2022, Vol. 89, no. 6, pp. 3308-3317.

4. Banatvala J., Van Damme P., Oehen S. Lifelong protection against hepatitis B: The role of vaccine immunogenicity in immune memory. *Vaccine*, 2020, Vol. 19, no. 7, pp. 877-885.
5. Bovay A., Nassiri S., Maby-El Hajjami H. Minimal immune response to booster vaccination against Yellow Fever associated with pre-existing antibodies. *Vaccine*, 2020, Vol. 38, no. 10, pp. 2172-2182.
6. Bournazos S., Gupta A., Ravetch J.V. The role of IgG Fc receptors in antibody-dependent enhancement. *Nat. Rev. Immunol.*, 2020, Vol. 20, no. 10, pp. 633-643.
7. Buisman A.M., de Rond C.G.H., Öztürk K. Long-term presence of memory B-cells specific for different vaccine components. *Vaccine*, 2019, Vol. 28, no. 1, pp. 179-186.
8. Carter J.J., Koutsky L.A., Hughes J.P. Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. *J. Infect. Dis.*, 2023, Vol. 181, no. 6, pp. 1911-1919.
9. Cao Y., Gordic M., Kobold S. An optimized assay for the enumeration of antigen-specific memory B cells in different compartments of the human body. *J. Immunol. Methods*, 2020, Vol. 358, no. 1-2, pp. 56-65.
10. Cheng L., Wang Y., Du J. Human papillomavirus vaccines: an updated review. *Vaccines*, 2020, Vol. 8, no. 3, 391. doi: 10.3390/vaccines8030391.
11. Crotty S., Felgner P., Davies H., Glidewell J., Villarreal L., Ahmed R. Cutting edge: Long-term B cell memory in humans after smallpox vaccination. *J. Immunol.*, 2023, Vol. 171, no. 10, pp. 4969-4973.
12. Dauner J.G., Pan Y., Hildesheim A. Characterization of the HPV-specific memory B cell and systemic antibody responses in women receiving an unadjuvanted HPV16 L1 VLP vaccine. *Vaccine*, 2020, Vol. 28, no. 33, pp. 5407-5413.
13. Davis C.W., Jackson K.J.L., McCausland M.M., Darce J., Chang C., Linderman S.L., Chennareddy C., Gerkin R., Brown S.J., Wrammert J., Mehta A.K., Cheung W.C., Boyd S.D., Waller E.K., Ahmed R. Influenza vaccine-induced human bone marrow plasma cells decline within a year after vaccination. *Science*, 2020, Vol. 370, no. 6513, pp. 237-241.
14. Dentico P., Crovari P., Lai P.L., Ponzio F., Safary A., Pellegrino A., Meurice F., Di Pasquale A., Tornieporth N., Volpe A., Icardi G. Anamnestic response to administration of purified non-adsorbed hepatitis B surface antigen in healthy responders to hepatitis B vaccine with long-term non-protective antibody titres. *Vaccine*, 2020, Vol. 20, no. 32, pp. 3725-3730.
15. Dillner J. The serological response to papillomaviruses. *Semin. Cancer Biol.*, 2020, Vol. 9, no. 6, pp. 423-430.
16. Einstein M.H., Baron M., Levin M.J., Chatterjee A., Edwards R.P., Zepp F., Carletti I., Dessy F.J., Trofa A.F., Schuind A., Dubin G.; HPV-010 Study Group. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18–45 years. *Hum. Vaccines*, 2019, Vol. 5, no. 10, pp. 705-719.
17. Einstein M.H., Levin M.J., Chatterjee A., Chakhtoura N., Takacs P., Catteau G., Dessy F.J., Moris P., Lin L., Struyf F., Dubin G.; HPV-010 Study Group. Comparative humoral and cellular immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine in healthy women aged 18–45 years: Follow-up through Month 48 in a Phase III randomized study. *Hum. Vaccines Immunother.*, 2019, Vol. 10, no. 12, pp. 3455-3465.
18. Farber D.L. Tissues, not blood, are where immune cells function. *Nature*, 2021, Vol. 593, no. 7860, pp. 506-509.
19. Galsson S.E., Villa L.L., Costa R.L., Petta C.A., Andrade R.P., Malm C., Iversen O.E., Høye J., Steinwall M., Riis-Johannessen G., et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine*, 2017, Vol. 25, no. 26, pp. 4931-4939.
20. Guevara A., Cabello R., Woelber L., Moreira E.D., Joura E., Reich O., Shields C., Ellison M.C., Joshi A., Luxembourg A. Antibody persistence and evidence of immune memory at 5 years following administration of the 9-valent HPV vaccine. *Vaccine*, 2017, Vol. 35, no. 37, pp. 5050-5057.
21. Giannini S.L., Hanon E., Moris P., van Mechelen M., Morel S., Dessy F., Fourneau M.A., Colau B., Suzich J., Losonksy G., Martin M.-T., Dubin G., Wettendorff M.A. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine*, 2021, Vol. 24, no. 33-34, pp. 5937-5949.
22. Haderxhanaj L.T., Leichter J.S., Aral S.O., Chesson H.W. Sex in a lifetime: Sexual behaviors in the United States by lifetime number of sex partners, 2006–2010. *Sex. Transm. Dis.*, 2015, Vol. 41, no. 6, pp. 345-352.
23. Hammarlund E., Thomas A., Amanna I.J., Holden L.A., Slayden O.D., Park B., Gao L., Slifka M.K. Plasma cell survival in the absence of B cell memory. *Nat. Commun.*, 2017, Vol. 8, no. 1, 1781. doi: 10.1038/s41467-017-01901-w.
24. Harro C.D., Pang Y.Y., Roden R.B., Hildesheim A., Wang Z., Reynolds M.J., Mast T.C., Robinson R., Murphy B.R., Karron R.A., Dillner J., Schiller J.T., Lowy D.R. Safety and immunogenicity trial in adult volunteers of a human papillomavirus 16 L1 virus-like particle vaccine. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2021, Vol. 93, no. 4, pp. 284-292.
25. Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers – A brief historical account. *Virology*, 2020, Vol. 384, no. 2, pp. 260-265.
26. Harper D.M., DeMars L.R. HPV vaccines – A review of the first decade. *Gynecol. Oncol.*, 2017, Vol. 146, no. 1, pp. 196-204.

27. Herrero R., Hildesheim A., Rodríguez A.C., Wacholder S., Bratti C., Solomon D., González P., Porras C., Jiménez S., Guillen D., Morales J., Alfaro M., Cyr J., Morrissey K., Estrada Y., Cortés B., Morera L.A., Freer E., Schussler J., Schiller J., Lowy D., Schiffman M.; Costa Rica Vaccine Trial (CVT) Group. Rationale and design of a community-based double-blind randomized clinical trial of an HPV 16 and 18 vaccine in Guanacaste, Costa Rica. *Vaccine*, 2021, Vol. 26, no. 37, pp. 4795-4808.
28. Joura E.A., Giuliano A.R., Iversen O.E., Bouchard C., Mao C., Mehlsen J., Moreira E.D., Jr., Ngan Y., Petersen L.K., Lazcano-Ponce E., Pitisuttithum P., Restrepo J.A., Stuart G., Woelber L., Yang Y.C., Cuzick J., Garland S.M., Huh W., Kjaer S.K., Bautista O.M., Chan I.S.F., Chen J., Gesser R., Moeller E., Ritter M., Vuocolo S., Luxembourg A.; Broad Spectrum HPV Vaccine Study. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N. Engl. J. Med.*, 2015, Vol. 372, no. 8, pp. 711-723.
29. Kang S., Min K.J., Kwon S.H., Kim K., Kim S., Seong S.J., Song Y.J., Lee K.H., Lee S.W., Lee J.W., Ju W., Kim Y.T., Lee J.K. Updated clinical guideline for human papillomavirus vaccine: the Korean Society of Gynecologic Oncology guidelines. *J. Gynecol. Oncol.*, 2021, Vol. 32, no. 6, e94. doi: 10.3802/jgo.2021.32.e94.
30. Kjaer S.K., Nygård M., Sundström K., Munk C., Berger S., Dzabic M., Fridrich K.E., Waldström M., Sørbye S.W., Bautista O., Group T., Luxembourg A. Long-term effectiveness of the nine-valent human papillomavirus vaccine in Scandinavian women: Interim analysis after 8 years of follow-up. *Hum. Vaccines Immunother.*, 2021, Vol. 17, no. 4, pp. 943-949.
31. Koff R.S. Immunogenicity of hepatitis B vaccines: Implications of immune memory. *Vaccine*, 2021, Vol. 20, no. 31-32, pp. 3695-3701.
32. Leyendeckers H., Odendahl M., Löhndorf A., Irsch J., Spangfort M., Miltenyi S., Hunzelmann N., Assenmacher M., Radbruch A., Schmitz J. Correlation analysis between frequencies of circulating antigen-specific IgG-bearing memory B cells and serum titers of antigen-specific IgG. *Eur. J. Immunol.*, 2015, Vol. 29, no. 4, pp. 1406-1417.
33. Manz R.A., Löhning M., Cassese G., Thiel A., Radbruch A. Survival of long-lived plasma cells is independent of antigen. *Int. Immunol.*, 2020, Vol. 10, no. 11, pp. 1703-1711.
34. Mankarious S., Lee M., Fischer S., Pyun K.H., Ochs H.D., Oxelius V.A., Wedgwood R.J. The half-lives of IgG subclasses and specific antibodies in patients with primary immunodeficiency who are receiving intravenously administered immunoglobulin. *J. Lab. Clin. Med.*, 2018, Vol. 112, no. 5, pp. 634-640.
35. Mayr L.M., Su B., Moog C. Non-Neutralizing Antibodies Directed against HIV and Their Functions. *Front. Immunol.*, 2017, Vol. 8, 1590. doi: 10.3389/fimmu.2017.01590.
36. Moscicki A.B., Wheeler C.M., Romanowski B., Hedrick J., Gall S., Ferris D., Poncelet S., Zahaf T., Moris P., Geeraerts B., Descamps D., Schuind A. Immune responses elicited by a fourth dose of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in previously vaccinated adult women. *Vaccine*, 2022, Vol. 31, no. 1, pp. 234-241.
37. Nesin L., Schiepers A., Ersching J., Barbulescu A., Cavazzoni C.B., Angelini A., Okada T., Kurosaki T., Victoria G.D. Restricted clonality and limited germinal center reentry characterize memory B cell reactivation by boosting. *Cell*, 2020, Vol. 180, no. 1, pp. 92-106.
38. Nicoli F., Mantelli B., Gallerani E., Telatin V., Bonazzi I., Marconi P., Gavioli R., Gabrielli L., Lazzarotto T., Barzon L., Palù G., Caputo A. HPV-Specific Systemic Antibody Responses and Memory B Cells are Independently Maintained up to 6 Years and in a Vaccine-Specific Manner Following Immunization with Cervarix and Gardasil in Adolescent and Young Adult Women in Vaccination Programs in Italy. *Vaccines*, 2020, Vol. 8, no. 1, 26. doi: 10.3390/vaccines8010026.
39. Nygard M., Saah A., Munk C., Tryggvadottir L., Enerly E., Hortlund M., Sigurdardottir L.G., Vuocolo S., Kjaer S.K., Dillner J. Evaluation of the Long-Term Anti-Human Papillomavirus 6 (HPV6), 11, 16, and 18 Immune Responses Generated by the Quadrivalent HPV Vaccine. *Clin. Vaccine Immunol.*, 2015, Vol. 22, no. 8, pp. 943-948.
40. Paavonen J., Jenkins D., Bosch F.X., Naud P., Salmerón J., Wheeler C.M., Chow S.N., Apter D.L., Kitchener H.C., Castellsague X., de Carvalho N.S., Skinner S.R., Harper D.M., Hedrick J.A., Jaisamrarn U., Limson G.A., Dionne M., Quint W., Spiessens B., Peeters P., Struyf F., Wieting S.L., Lehtinen M.O., Dubin G.; HPV PATRICIA study group. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: An interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 2017, Vol. 369, no. 9580, pp. 2161-2170.
41. Pollard A.J., Bijker E.M. A guide to vaccinology: From basic principles to new developments. *Nat. Rev. Immunol.*, 2021, Vol. 21, no. 2, pp. 83-100.
42. Safaeian M., Porras C., Schiffman M., Rodriguez A.C., Wacholder S., Gonzalez P., Quint W., van Doorn L.-J., Sherman M.E., Xhenseval V., Herrero R., Hildesheim A.; Costa Rican Vaccine Trial Group. Epidemiological study of anti-HPV16/18 seropositivity and subsequent risk of HPV16 and -18 infections. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2020, Vol. 102, no. 21, pp. 1653-1662.
43. Sankaranarayanan R., Prabhu P.R., Pawlita M., Gheit T., Bhatla N., Muwonge R., Nene B.M., Esmay P.O., Joshi S., Poli U.R., Jivarajani P., Verma Y., Zomawia E., Siddiqi M., Shastri S.S., Jayant K., Malvi S.G., Lucas E., Michel A., Butt J., Vijayamma J.M.B., Sankaran S., Kannan T.P.R.A., Varghese R., Divate U., Thomas S., Joshi G., Willhauck-Fleckenstein M., Waterboer T., Müller M., Sehr P., Hingmire S., Kriplani A., Mishra G., Pimple S., Jadhav R., Sauvaget C., Tommasino M., Pillai M.R. Immunogenicity and HPV infection after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: A multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol.*, 2022, Vol. 17, no. 1, pp. 67-77.

44. Sang R., Murillo F.M., Delannoy M.J., Blosser R.L., Yutzy W.H., Uematsu S., Takeda K., Akira S., Viscidi R.P., Roden R.B.S. B lymphocyte activation by human papillomavirus-like particles directly induces ig class switch recombination via TLR4-MyD88. *J. Immunol.*, 2005, no. 174, pp. 7912-7919.
45. Scherer E.M., Smith R.A., Carter J.J., Wipf G.C., Gallego D.F., Stern M., Wald A., Galloway D.A. Analysis of memory B cell responses reveals suboptimal dosing schedule of a licensed vaccine. *J. Infect. Dis.*, 2018, Vol. 217, no. 4, pp. 572-580.
46. Siegrist C.-A. 2-Vaccine Immunology. In: Plotkin S.A., Orenstein W.A., Offit P.A., Edwards K.M. (eds.). *Plotkin's Vaccines. 7th ed. Amsterdam: Elsevier; 2018, pp. 16-34.*
47. Smolen K.K., Gelinis L., Franzen L., Dobson S., Dawar M., Ogilvie G., Krajden M., Fortuno E.S., Kollmann T.R. Age of recipient and number of doses differentially impact human B and T cell immune memory responses to HPV vaccination. *Vaccine*, 2022, Vol. 30, no. 24, pp. 3572-3579.
48. The FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N. Engl. J. Med.*, 2017, Vol. 356, no. 19, pp. 1915-1927.
49. Tong Y., Ermel A., Tu W., Shew M., Brown D.R. Association of HPV types 6, 11, 16, and 18 DNA detection and serological response in unvaccinated adolescent women. *J. Med. Virol.*, 2023, Vol. 85, no. 10, pp. 1786-1793.
50. Tyler D.S., Lyerly H.K., Weinhold K.J. Minireview Anti-HIV-1 ADCC. *AIDS Res. Hum. Retrovir*, 2019, Vol. 5, no. 6, pp. 557-563.
51. Vesin L., Schiepers A., Ersching J., Barbulescu A., Cavazzoni C.B., Angelini A., Okada T., Kurosaki T., Victora G.D. Restricted clonality and limited germinal center reentry characterize memory B cell reactivation by boosting. *Cell*, 2020, Vol. 180, no. 1, pp. 92-106.
52. Villa L.L., Ault K.A., Giuliano A.R., Costa R.L.R., Petta C.A., Andrade R.P., Brown D.R., Ferenczy A., Harper D.M., Koutsky L.A., Kurman R.J., Lehtinen M., Malm C., Olsson S.-E., Ronnett B.M., Skjeldstad F.E., Steinwall M., Stoler M.H., Wheeler C.M., Taddeo F.J., Yu J., Lupinacci L., Railkar R., Marchese R., Esser M.T., Bryan J., Jansen K.U., Sings H.L., Tamms G.M., Saah A.J., Barr E. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine*, 2021, Vol. 24, no. 33-34, pp. 5571-5583.
53. Ward S.M., Phalora P., Bradshaw D., Leyendeckers H., Klenerman P. Direct ex vivo evaluation of long-lived protective antiviral memory B cell responses against hepatitis B virus. *J. Infect. Dis.*, 2020, Vol. 198, no. 6, pp. 813-817.
54. World Health Organization. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. Geneva: World Health Organization; 2020. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>.
55. WHO Human papillomavirus vaccines. *Wkly. Epidemiol. Rec.*, 2020, Vol. 92, no. 19, pp. 241-268.

Авторы:

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

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

Эминов Э.Э. – студент Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Россия

Гальченко А.А. – студент Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Россия

Перетоккина О.В. – студент Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Россия

Authors:

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

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

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

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

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

Якубова Г.А. — студент Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Россия

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

Онипко В.В. — студент Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Россия

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

Кирюхина К.П. — студент Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Россия

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

Хименко А.Ю. — студент Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Россия

Khimenko A.Yu., Student, S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

Зиновьев М.В. — студент Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Россия

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

Разманова Д.Г. — студент Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Россия

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

Олиферук А.А. — студент Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Россия

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

Линик В.В. — студент Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Россия

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

Самильк Е.А. — студент Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Россия

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

Бондаренко А.И. — студент Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Россия

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

Поступила 14.10.2025

Отправлена на доработку 10.11.2025

Принята к печати 14.11.2025

Received 14.10.2025

Revision received 10.11.2025

Accepted 14.11.2025

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

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

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

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

Резюме. HLA (Human Leukocyte Antigens) гены играют важную роль в регуляции противоопухолевого иммунного ответа и характеризуются значительным аллельным и популяционным полиморфизмом. Молекулы, кодируемые HLA-генами, вовлечены в селекцию репертуара Т-клеточных рецепторов, процессинг и презентацию неоантигенов Т-клеткам, регуляцию цитолитической активности естественных киллеров. Структурные особенности HLA-антигенов и, прежде всего, характеристики антигенсвязывающего сайта, определяют эффективность их взаимодействия с иммунокомпетентными клетками, опосредуя предрасположенность или резистентность индивидуума к различным заболеваниям, в том числе злокачественным. Уклонение клеток опухоли от иммунного контроля и их неограниченная пролиферация могут быть следствием структурных или функциональных изменений HLA-молекул, приводящих к блокировке презентации неоантигенов цитотоксическим Т-лимфоцитам. Причинами подобных изменений могут быть мутации в генах, кодирующих α -цепь молекул HLA класса I, α -цепи и β -цепи молекул HLA класса II, а также в генах, кодирующих синтез белков, необходимых для правильной сборки, транспортировки, экспрессии и функций HLA-молекул (например, β 2-микроглобулин или инвариантная цепь молекул HLA класса II). Низкая экспрессия HLA-молекул на опухолевых клетках или ее утрата также способствуют снижению иммунного контроля. Еще одним фактором, влияющим на эффективность противоопухолевого надзора, является «HLA-разнообразие». Гомозиготность HLA-генов обуславливает сужение спектра неоантигенов, которые могут быть представлены цитотоксическим Т-клеткам, что ослабляет противоопухолевый контроль. В настоящем обзоре проанализированы HLA-генетические факторы, ассоциированные с риском развития ряда онкогематологических заболеваний (острый миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, диффузная В-крупноклеточная лимфома) у представителей различных популяционных групп. Выделены HLA-маркеры, связанные с ответом на терапию и долгосрочным прогнозом течения некоторых онкогематологических заболеваний. Результаты исследований ассоциативных связей HLA-фенотипа с онкогематологическими заболеваниями могут быть использованы на практике в качестве дополни-

Адрес для переписки:

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

Address for correspondence:

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

Образец цитирования:

Е.В. Кузьмич, И.Е. Павлова, Т.В. Глазанова, Л.Н. Бубнова «Иммуногенетические факторы риска онкогематологических заболеваний» // Медицинская иммунология, 2026. Т. 28, № 2. С. 265-274.
doi: 10.15789/1563-0625-IRF-3382

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

For citation:

E.V. Kuzmich, I.E. Pavlova, T.V. Glazanova, L.N. Bubnova
“Immunogenetic risk factors for oncohematological diseases”,
Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya,
2026, Vol. 28, no. 2, pp. 265-274.
doi: 10.15789/1563-0625-IRF-3382

© Kuzmich E.V. et al., 2026
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-IRF-3382

тельных дифференциально-диагностических или прогностических критериев, а также для формирования групп риска развития указанных заболеваний.

Ключевые слова: онкогематологические заболевания, протективный фактор, противоопухолевый контроль, фактор риска, HLA-аллели, HLA-антигены, HLA-гаплотипы

IMMUNOGENETIC RISK FACTORS FOR ONCOHEMATOLOGICAL DISEASES

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

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

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

Abstract. HLA (Human Leukocyte Antigens) genes play a key role in regulating the antitumor immune response and are characterized by significant allelic and population polymorphism. Molecules encoded by HLA genes are involved in the selection of the T cell receptor repertoire, the processing and presentation of neoantigens to T cells, and the regulation of the cytolytic activity of natural killer cells. The structural features of HLA antigens, and especially the characteristics of the antigen-binding site, determine the effectiveness of their interaction with immunocompetent cells, mediating an individual's susceptibility or resistance to various diseases, including malignancies. Tumor cell evasion of immune control and their unlimited proliferation may result from structural or functional changes in HLA molecules, leading to blockage of neoantigen presentation to cytotoxic T lymphocytes. The causes of such changes may be mutations in the genes encoding the α -chain of HLA class I molecules, the α - and β -chains of HLA class II molecules, as well as in the genes encoding the synthesis of proteins necessary for the proper assembly, transport, expression and functions of HLA molecules (for example, β 2-microglobulin or the invariant chain of HLA class II molecules). Low or lost expression of HLA molecules on tumor cells also contributes to decreased immune surveillance. Another factor determining the effectiveness of antitumor surveillance is "HLA diversity." Homozygosity of HLA genes narrows the spectrum of neoantigens that can be presented to cytotoxic T cells, weakening antitumor control. This review analyzes HLA genetic factors associated with the risk of developing a number of hematologic malignancies (acute myeloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia, chronic myeloid leukemia, chronic lymphocytic leukemia, and diffuse large B cell lymphoma) in various population groups. HLA markers associated with the response to therapy and long-term prognosis of certain hematologic malignancies are identified. The results of the study of the associations between the HLA phenotype and hematologic malignancies can be used in practice as additional differential diagnostic or prognostic criteria, as well as for the formation of risk groups for developing these diseases.

Keywords: oncohematological diseases, protective factor, antitumor immune response, risk factor, HLA alleles, HLA antigens, HLA haplotypes

Введение

В 2023 г. первичная заболеваемость злокачественными новообразованиями в России составила 674,6 тыс. случаев, в 30,2 тыс. случаев (4,5%) были диагностированы злокачественные новообразования лимфатической и кроветворной ткани. За период 2013-2023 гг. заболеваемость злокачественными опухолями лимфатической и кроветворной ткани возросла на 9,53% [4]. Как известно, этиология онкогематологических заболеваний является многофакторной. К установленным факторам риска относятся: радиаци-

онное воздействие различного происхождения (ионизирующее и ультрафиолетовое излучение, лучевая терапия онкологических заболеваний и др.); профессиональное воздействие химических агентов; загрязнение окружающей среды; вирусные инфекции; хромосомные синдромы и генетические заболевания; генетические факторы, определяющие наследственную предрасположенность; особенности образа жизни и др. [3]. Распространенность новообразований лимфатической и кроветворной ткани варьирует у представителей различных рас и этнических

групп [19, 29]. HLA (Human Leukocyte Antigens) гены, играющие важнейшую роль в регуляции иммунного ответа и характеризующиеся значительным аллельным и популяционным полиморфизмом, могут вносить существенный вклад в формирование эпидемиологических различий.

Цель исследования – анализ HLA-генетических факторов, ассоциированных с риском развития онкогематологических заболеваний.

Материалы и методы

Настоящее исследование представляет собой обзор научной литературы. Для поиска литературы использованы реферативные базы данных (Scopus, WoS, eLIBRARY) и поисковая система PubMed без ограничений по времени публикации.

Результаты

HLA-фенотип индивидуума является одним из факторов, определяющих способность иммунной системы идентифицировать и уничтожать злокачественные клетки. HLA-молекулы играют ключевую роль в селекции репертуара Т-клеточных рецепторов, процессинге и презентации неоантигенов Т-клеткам, регуляции цитолитической активности естественных киллеров (NK-клеток). Предрасположенность к заболеваниям, ассоциированная с HLA-фенотипом, обусловлена тем, как конкретные HLA-антигены взаимодействуют с иммунокомпетентными клетками. Эффективность взаимодействия зависит от структуры HLA-молекулы и, прежде всего, от характеристик антигенсвязывающего сайта. Структурные или функциональные изменения HLA-молекул могут блокировать презентацию опухолевых антигенов цитотоксическим Т-лимфоцитам, что помогает злокачественным клеткам уклоняться от иммунного контроля и неограниченно пролиферировать. Причинами структурных и функциональных изменений могут быть мутации в генах, кодирующих α -цепь молекул HLA класса I, α -цепи и β -цепи молекул HLA класса II. А также инактивирующие мутации в генах, кодирующих белки, необходимые для правильной сборки, транспортировки, экспрессии и функций HLA-молекул (например, β -2-микроглобулин или инвариантная цепь молекул HLA класса II). Снижение уровня HLA-молекул на поверхности злокачественных клеток или их утрата позволяют опухоли уходить из-под иммунного контроля [16, 23]. Фактором, влияющим на эффективность иммунного ответа, также является «HLA-разнообразие». Гомозиготность HLA-генов обуславливает сужение спектра неоантигенов, которые могут быть представлены

цитотоксическим Т-клеткам, что ослабляет противоопухолевый контроль [16].

HLA и острые лейкозы

Лейкозы – клональные злокачественные заболевания кроветворной системы, подразделяющиеся на острые и хронические на основании морфологических различий клеток, образующих опухолевый субстрат. Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) обусловлены мутацией в клетке-предшественнице гемопоэза, следствием которой становятся блок дифференцировки и бесконтрольная пролиферация незрелых миелоидных клеток. Заболеваемость ОМЛ составляет в среднем 3-5 человек на 100 тыс. населения в год, среди лиц старше 80 лет – 12-13 случаев на 100 тыс. населения [6]. Острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ) возникают вследствие мутации в Т- или В-клетках-предшественниках. Согласно данным регистров, ежегодная частота ОЛЛ увеличивается с 0,39 случая на 100 тыс. населения в возрасте 35-39 лет до 2,1 случая на 100 тыс. населения в возрасте 85 лет и старше. ОЛЛ является наиболее распространенной опухолью кроветворной ткани у детей, составляя 30% всех злокачественных опухолей детского возраста [5]. К настоящему времени аккумулированы данные, свидетельствующие о связи молекул HLA класса I и II с предрасположенностью либо резистентностью к острым лейкозам.

Группа J. Fernandez-Torres изучила взаимосвязь различных групп HLA-B аллелей с восприимчивостью к острым лейкозам (ОЛ) представителей мексиканской популяции. Группа *HLA-B*40* являлась фактором, связанным с риском развития ОЛЛ и ОМЛ, причем выявленные ассоциации были разнонаправленными. У пациентов с ОЛЛ наблюдалась повышенная частота *HLA-B*40* по сравнению с контрольной группой (14,5% против 9,84%; отношение шансов, ОШ = 1,67; $p = 0,003$), что было наиболее выражено в подгруппе пациентов в возрасте до 18 лет (ОШ = 1,76; $p = 0,002$). У больных ОМЛ, напротив, наблюдалось снижение частоты *HLA-B*40* по сравнению с группой здоровых лиц (4,70% против 9,84%; ОШ = 0,42; $p = 0,02$) [17]. Взаимосвязь групп *HLA-B* аллелей с восприимчивостью к лейкозам также была продемонстрирована V.C. Mishra и соавт. Сравнительный анализ результатов высоко разрешающего HLA-типирования 583 пациентов с различными лейкозами и 1188 здоровых лиц, проживающих в Северной Индии, позволил установить положительную ассоциацию аллелей *HLA-B*15:25* (ОШ = 4,49; $p = 0,048$), *HLA-B*38:02* (ОШ = 3,97; $p = 0,002$), *HLA-B*44:03* (ОШ = 1,48; $p = 0,003$), а также отрицательную ассоциацию аллеля *HLA-B*08:01* (ОШ = 0,48; $p < 0,001$) с риском лейкозов [21].

При обследовании представителей турецкой популяции выявлена более высокая частота групп аллелей *HLA-A*03* и *HLA-B*51* у пациентов с ОМЛ по сравнению со здоровыми индивидуумами ($p = 0,019$ и $p = 0,001$ соответственно). Частоты *HLA-A*11* и *HLA-DRB1*01* у пациентов с ОЛЛ превышали показатели в контрольной группе ($p = 0,01$ и $p = 0,001$ соответственно). Напротив, группа аллелей *HLA-DRB1*13* значительно реже встречалась у пациентов с ОЛЛ по сравнению с контрольной группой ($p = 0,003$). Также было установлено, что гаплотип *A*02-B*39-DRB1*16* отрицательно ассоциирован с ОМЛ, тогда как гаплотип *A*02-B*35-DRB1*13* отрицательно ассоциирован с ОЛЛ ($p = 0,015$ и $p = 0,017$ соответственно) [25].

Наличие групп аллелей *HLA-A*03*, *HLA-A*11*, *HLA-A*31*, *HLA-A*66* и *HLA-C*17* связано с повышением риска развития ОЛЛ у представителей популяции Ирана. Наличие группы *HLA-DQB1*02* у иранцев ассоциировано со снижением риска ОМЛ [18].

Е.Г. Хамагановой установлены общие HLA-маркеры, ассоциирующиеся с предрасположенностью к развитию гемобластозов у русских – антиген HLA-Cw7 и группа аллелей *HLA-DRB1*11*. При наличии антигена HLA-Cw7 относительный риск развития ОМЛ повышался в 2,3 раза, ОЛЛ – в 2,2 раза. При наличии группы аллелей *HLA-DRB1*11* риск развития ОМЛ увеличивался в 3,1 раза, ОЛЛ – в 4,5 раза. Также были определены HLA-маркеры предрасположенности к развитию определенных лейкозов: ОМЛ – HLA-B45 (относительный риск, ОР = 9,9); ОЛЛ – HLA-Cw6 (ОР = 3,3), *HLA-DQB1*03:01* (ОР = 3,65), *HLA-DQB1*05:03* (ОР = 9,32). С резистентностью к развитию ОМЛ ассоциировались HLA-A25 (ОР = 0,16), HLA-A26 (ОР = 0,16), HLA-B44 (ОР = 0,305), HLA-Cw4 (ОР = 0,28), HLA-Cw5 (ОР = 0,21), *HLA-DRB1*01* (ОР = 0,23), *HLA-DRB1*09* (ОР = 0,22); ОЛЛ – HLA-Cw1 (ОР = 0,39), HLA-Cw3 (ОР = 0,5), HLA-Cw4 (ОР = 0,34), *HLA-DRB1*01* (ОР = 0,14), *HLA-DRB1*12* (ОР = 0,19). Также были установлены особенности строения пептидсвязывающей бороздки молекулы HLA-DR, предрасполагающие к развитию лейкозов [7].

Ряд исследований отражают роль аллелей HLA класса II в развитии острых лейкозов. Т.А. Rodrigues Fernandes и соавт. наблюдали значительное увеличение частоты группы *HLA-DRB1*07* у пациентов с ОМЛ и группы *HLA-DRB1*03* у пациентов с ОЛЛ, принадлежащих к бразильской популяции. Перечисленные группы аллелей были отнесены к факторам, предрасполагающим к развитию лейкозов. Также было обнаружено значительное снижение частоты группы *HLA-DQB1*04* у пациен-

тов с ОМЛ и групп *HLA-DRB1*04*, *HLA-DQB1*03* у пациентов с ОЛЛ, что свидетельствует о протективном эффекте. Исследователи установили, что гаплотип *HLA-DRB1*07-DQB1*02* может быть фактором, предрасполагающим к развитию ОМЛ, а гаплотип *HLA-DRB1*04-DQB1*03* может быть протективным в отношении ОЛЛ [22].

Т.М. Dorak и соавт. выявили связь гиперэкспрессии молекул HLA-DRB4 с развитием ОЛЛ высокого риска у детей (мальчики). На основании результатов HLA-типирования 212 пациентов с ОЛЛ высокого риска (114 детей, 98 взрослых) и 250 здоровых лиц контрольной группы (118 детей, 132 взрослых) установлено снижение частоты *HLA-DRB3* у больных, наиболее значимые различия наблюдались при комбинации *HLA-DRB3* с *HLA-DRB1*12* ($p = 0,0007$) или *HLA-DRB1*13* ($p = 0,0001$). При ОЛЛ у детей защитный эффект *HLA-DRB3* был наиболее выражен в случае гомозиготности ($p = 0,001$). Установлено повышение частоты *HLA-DRB4* у мальчиков (67,4%) по сравнению с контрольной группой соответствующего пола и возраста (42,1%, $p = 0,003$) и по сравнению с пациентами девочками (35,7%, $p = 0,004$) [15].

Группа S. Cao изучила влияние четырех однонуклеотидных полиморфизмов (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) в локусах HLA-DP, HLA-DQ на риск развития ОМЛ. Обнаружены значимые ассоциации SNP в локусах HLA-DP (rs3077 и rs9277535) и HLA-DQ (rs7453920) с повышенным риском ОМЛ (скорректированное ОШ = 1,29, 95%-ный доверительный интервал, ДИ = 1,10-1,51 для rs3077 в аддитивной модели; скорректированное ОШ = 1,29, 95% ДИ = 1,11-1,51 для rs9277535 в аддитивной модели; скорректированное ОШ = 3,18, 95% ДИ = 1,86-5,46 для rs7453920 в рецессивной модели). При объединении эффектов rs3077, rs9277535 и rs7453920 было обнаружено, что риск ОМЛ значительно возрастал по мере увеличения числа вариантов аллелей, включающих перечисленные SNP ($p < 0,001$). Таким образом, локусы HLA-DP и HLA-DQ были отнесены к потенциальным регионам восприимчивости к ОМЛ у китайцев на родности хань [11].

В таблице 1 представлены предрасполагающие и протективные HLA-маркеры развития острых лейкозов.

HLA и хронические лимфопролиферативные заболевания

Хронический лимфоцитарный лейкоз

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) – В-клеточная опухоль из малых В-лимфоцитов; самый распространенный вид лейкоза у взрослых. В странах Европы заболеваемость ХЛЛ составляет 5 случаев на 100 тыс. человек в год, у лиц

ТАБЛИЦА 1. ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИЕ И ПРОТЕКТИВНЫЕ HLA-МАРКЕРЫ РАЗВИТИЯ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ

TABLE 1. PREDISPOSING AND PROTECTIVE HLA MARKERS OF ACUTE LEUKEMIA DEVELOPMENT

Заболевание Disease	Обследованная популяция Surveyed population	Предрасполагающие HLA-маркеры Predisposing HLA markers	Протективные HLA-маркеры Protective HLA markers	Ссылка Reference
ОЛЛ ALL	Мексиканцы Mexicans	<i>HLA-B*40</i>	Не обнаружены Not detected	[17]
ОЛЛ ALL	Турки Turks	<i>HLA-A*11;</i> <i>HLA-DRB1*01</i>	<i>HLA-DRB1*13;</i> <i>HLA-A*02-B*35-DRB1*13</i>	[25]
ОЛЛ ALL	Иранцы Iranians	<i>HLA-A*03;</i> <i>HLA-A*11; HLA-A*31;</i> <i>HLA-A*66; HLA-C*17</i>	Не обнаружены Not detected	[18]
ОЛЛ ALL	Бразильцы Brazilians	<i>HLA-DRB1*03</i>	<i>HLA-DRB1*04;</i> <i>HLA-DQB1*03;</i> <i>HLA-DRB1*04-DQB1*03</i>	[22]
ОЛЛ ALL	Турки (пациенты детского возраста) Turks (childhood patients)	<i>HLA-DRB4</i>	<i>HLA-DRB3;</i> <i>HLA-DRB3-DRB1*12;</i> <i>HLA-DRB3-DRB1*13</i>	[15]
ОЛЛ ALL	Русские Russians	<i>HLA-Cw6; HLA-Cw7;</i> <i>HLA-DRB1*11;</i> <i>HLA-DQB1*03:01;</i> <i>HLA-DQB1*05:03</i>	<i>HLA-Cw1; HLA-Cw3;</i> <i>HLA-Cw4;</i> <i>HLA-DRB1*01;</i> <i>HLA-DRB1*12</i>	[7]
ОМЛ AML	Мексиканцы Mexicans	Не обнаружены Not detected	<i>HLA-B*40</i>	[17]
ОМЛ AML	Турки Turks	<i>HLA-A*03; HLA-B*51</i>	<i>A*02-B*39-DRB1*16</i>	[25]
ОМЛ AML	Иранцы Iranians	Не обнаружены Not detected	<i>HLA-DQB1*02</i>	[18]
ОМЛ AML	Бразильцы Brazilians	<i>HLA-DRB1*07;</i> <i>HLA-DRB1*07-DQB1*02</i>	<i>HLA-DQB1*04</i>	[22]
ОМЛ AML	Русские Russians	<i>HLA-B45; HLA-Cw7;</i> <i>HLA-DRB1*11</i>	<i>HLA-A25; HLA-A26;</i> <i>HLA-B44; HLA-Cw4;</i> <i>HLA-Cw5;</i> <i>HLA-DRB1*01;</i> <i>HLA-DRB1*09</i>	[7]
ОМЛ AML	Турки (пациенты детского возраста) Turks (childhood patients)	<i>HLA-DRB4</i>	<i>HLA-DRB3</i>	[15]
ОМЛ AML	Китайцы Chinese	<i>HLA-DP (rs3077, rs9277535)</i> <i>HLA-DQ (rs7453920)</i>	Не обнаружены Not detected	[11]

старше 70 лет – более 20 случаев на 100 тыс. человек. В России ХЛЛ выявляется реже: в 2017 г. заболеваемость составила 2,95 случая на 100 тыс. человек [8].

N. Shah и соавт. изучили влияние HLA-гомозиготности на прогрессирование ХЛЛ. Обследованная когорта включала 249 пациентов с ХЛЛ. Для сравнительного анализа использовались результаты HLA-типирования 747 образцов пуповинной крови, полученной от здоровых лиц идентичной расы. Среди пациентов с ХЛЛ 14,0% *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C* и *HLA-DR* аллелей

были гомозиготными по сравнению с 11,9% в контрольной популяции (ОШ 1,20, $p < 0,04$). Выборка пациентов была недостаточно большой для выявления индивидуальных различий по *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-DR*. Однако было установлено различие в гомозиготности по *HLA-C* (21,7% против 14,6% в группе контроля, ОШ = 1,62, $p = 0,002$). Гомозиготность по более чем одному HLA локусу также чаще встречались у больных ХЛЛ по сравнению с контролем (12,0% против 7,5%, ОШ = 1,69, $p = 0,006$) [24].

К факторам неблагоприятного прогноза при ХЛЛ относится немутированный статус генов варибельного региона тяжелой цепи иммуноглобулинов (immunoglobulin heavy chain variable, IGHV). Изменение репертуара генов IGHV и образование стереотипных антигенных рецепторов (САР) при ХЛЛ могут быть связаны с антигенной селекцией опухолевого В-клеточного клона, в которой важную роль играет HLA-фенотип. Б.В. Бидерман установлена ассоциация *HLA-B*52* и *HLA-C*12* с ХЛЛ с немутированными генами IGHV, а также ассоциация *HLA-B*18* и *HLA-DRB1*15* с ХЛЛ с прогностически неблагоприятными САР. Выявлены различия в распределении частот групп HLA-аллелей у пациентов с экспрессией генов IGHV из разных семейств. Показано увеличение частоты гомозиготных аллелей в локусах HLA класса I у пациентов с САР, ассоциированных с более агрессивным течением ХЛЛ [2].

Диффузная В-крупноклеточная лимфома

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) – это гетерогенная группа лимфатических опухолей с различными клиническими, морфологическими, иммунофенотипическими, цитогенетическими проявлениями. Субстратом опухоли являются крупные лимфоидные В-клетки. ДВКЛ является наиболее распространенным вариантом лимфопролиферативных заболеваний взрослых (30-40% от всех неходжкинских лимфом, НХЛ). Заболеваемость ДВКЛ составляет в среднем 4-5 на 100 тыс. населения, ежегодно в мире диагностируется 123 тыс. новых случаев заболевания [1]. Как установлено, в 50% случаев ДВКЛ отсутствует экспрессия молекул HLA I класса на опухолевых клетках, что нарушает их распознавание цитотоксическими Т-лимфоцитами и способствует неограниченной пролиферации [23]. Показано, что HLA-фенотип индивидуума влияет на риск развития ДВКЛ, чувствительность к терапии и долгосрочный прогноз течения заболевания [10, 12, 13, 14].

Согласно данным I. Diamanti и соавт., у больных ДВКЛ греческой популяции частота группы аллелей *HLA-C*12* значительно снижена по сравнению со здоровыми индивидуумами (6,7% против 34,7%, ОШ = 0,16, 95% ДИ: 0,04–0,44). Группа *HLA-C*12* была отнесена к протективным факторам развития ДВКЛ. Наличие *HLA-C*12* не влияло на общую или беспрогрессивную выживаемость больных. У пациентов с ДВКЛ также наблюдалось снижение частоты группы *HLA-B*39*. Однако в связи с низкой распространенностью этой группы в греческой популяции и ограниченным размером выборки, для точной оценки значимости *HLA-B*39* в развитии ДВКЛ необходимы более масштабные исследования [14].

М. Alcosеба и соавт. обследовали 250 пациентов с ДВКЛ и 1940 здоровых лиц европейского происхождения. Установлено повышение частоты *HLA-DRB1*01* (29% против 19,5%, $p = 0,0008$) и снижение частоты *HLA-C*03* (6,4% против 17,9%, $p < 0,0005$) у больных ДВКЛ по сравнению со здоровыми людьми. Пациенты, получавшие лечение по схеме R-СНОР (схема терапии, включающая риуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) и являвшиеся носителями супертипа HLA-B44 (прежде всего группы аллелей *HLA-B*18*), имели более низкую 5-летнюю беспрогрессивную выживаемость (54% против 71%, $p = 0,019$) и общую выживаемость (71% против 92%, $p = 0,001$) по сравнению с больными, не имевшими этот супертип [10].

Согласно данным группы Н.В. Choi, изучившей иммуногенетические характеристики 89 пациентов с НХЛ и 200 здоровых лиц корейской национальности, у пациентов с ДВКЛ наблюдалось значительное повышение частот групп *HLA-B*51* (ОР = 3,0; $p < 0,003$), *HLA-DRB1*09* (ОР = 4,0; $p < 0,00006$), *HLA-DQB1*03* (ОР = 3,44; $p < 0,003$) по сравнению со здоровыми индивидуумами [13].

J.R. Cerhan и соавт. выполнили метаанализ данных трех исследований по полногеномному поиску ассоциаций (genome-wide association study, GWAS). В совокупности в метаанализ были включены 3857 пациентов с ДВКЛ и 7666 здоровых лиц европейского происхождения. Как установлено, важнейшим фактором риска развития ДВКЛ являлся аллель *HLA-B*08:01* (ОШ = 1,30; $p = 3,16 \times 10^{-8}$) [12].

На основании данных HLA-типирования 610 больных НХЛ и 555 здоровых не испаноязычных жителей США европейского происхождения, группа S.S. Wang выявила статистически значимую ассоциацию между *HLA-DRB1*04:01* и риском ДВКЛ (ОШ = 0,45; 95% ДИ = 0,26-0,79). Также было подтверждено значительное преимущество гетерозиготности аллелей HLA класса I по сравнению с гомозиготностью в отношении риска развития ДВКЛ. Лица, гомозиготные по 2 локусам HLA класса I, имели 1,81-кратный риск развития ДВКЛ (95% ДИ = 0,78-4,17) по сравнению с индивидуумами, гетерозиготными по 2 или более локусам HLA класса I. Лица, гомозиготные по 3 локусам HLA класса I, имели 3,66-кратный риск ДВКЛ (95% ДИ = 1,15-11,7, $p = 0,01$) [27]. Исследователи из США в результате обследования 166 пациентов с ДВКЛ установили, что наличие аллеля *HLA-C*07:01* ассоциировано со снижением общей выживаемости больных ДВКЛ (ОР = 1,76; 95% ДИ = 1,01-3,05) [20].

С. Zhong и соавт. обследовали 1366 больных различными видами неходжкинских лимфом с показаниями к трансплантации гемопоэтиче-

ских стволовых клеток и 10271 потенциального донора ГСК (представители европеоидной расы). Установлено, что *HLA-B*08:01* являлся фактором риска развития ДВКЛ; гаплотип *HLA-A*02:01-C*06:02-B*13:02-DRB1*07:01-DQB1*02:01* был ассоциирован с риском фолликулярной лимфомы (ФЛ); аллель *HLA-A*01:01* – с риском развития мантийноклеточной лимфомы (МКЛ) [30]. Гипотеза «преимущества HLA-гетерозиготности» была проверена на основе данных, полученных с помощью метода GWAS. Исследование включало 3617 пациентов с ДВКЛ, 2686 пациентов с ФЛ, 2878 больных ХЛЛ, 741 больного лимфомой маргинальной зоны (ЛМЗ) и 8753 здоровых индивидуума европейского происхождения. Как установлено, риск ДВКЛ и ЛМЗ повышался при гомозиготности по *HLA-B* и *HLA-C* (ДВКЛ: ОШ = 1,31; ЛМЗ: ОШ = 1,45) и гомозиготности по *HLA-DRB1* (ДВКЛ: ОШ = 2,10; ЛМЗ: ОШ = 2,10). Повышение риска ФЛ наблюдалось при увеличении числа гомозиготных локусов HLA класса II ($p < 0,0001$). Результаты исследования подтвердили роль HLA-гомозиготности в

этиологии НХЛ и позволили предположить, что в основе этиологии различных видов НХЛ могут лежать различные иммунные пути [28].

В таблице 2 представлены предрасполагающие и протективные HLA-маркеры развития хронических лимфопролиферативных заболеваний (ХЛПЗ).

HLA и хронический миелоидный лейкоз

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) – это клональное опухолевое миелопролиферативное новообразование, обусловленное злокачественным перерождением стволовых гемопоэтических клеток и характеризующееся усилением пролиферации гранулоцитарного ростка без потери способности к дифференцировке, гиперплазией миелоидной ткани, миелоидной метаплазией кровяных органов, ассоциированное с хромосомной аномалией – транслокацией $t(9;22)(q34;q11)$, в результате которой образуется химерный ген *BCR::ABL1*. Заболеваемость ХМЛ в России составляет 0,7 на 100 тыс. взрослого населения [9].

Согласно данным Е.Г. Хамагановой, антиген HLA-Cw7 и группа аллелей *HLA-DRB1*11*,

ТАБЛИЦА 2. ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИЕ И ПРОТЕКТИВНЫЕ HLA-МАРКЕРЫ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

TABLE 2. PREDISPOSING AND PROTECTIVE HLA MARKERS OF CHRONIC LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES

Заболевание Disease	Обследованная популяция Surveyed population	Предрасполагающие HLA-маркеры Predisposing HLA markers	Протективные HLA-маркеры Protective HLA markers	Ссылка Reference
ХЛЛ CLL	Нет данных No data	Гомозиготность по <i>HLA-C</i> Homozygosity for <i>HLA-C</i>	Не обнаружены Not detected	[24]
ДВКЛ DLBCL	Греки Greeks	Не обнаружены Not detected	<i>HLA-C*12</i>	[14]
ДВКЛ DLBCL	Кавказоиды (Европейцы) Caucasians (Europeans)	<i>HLA-DRB1*01</i>	<i>HLA-C*03</i>	[10]
ДВКЛ DLBCL	Кавказоиды (Европейцы) Caucasians (Europeans)	<i>HLA-B*08:01</i>	Не обнаружены Not detected	[12, 30]
НХЛ NHL	Корейцы Koreans	<i>HLA-B*51</i> ; <i>HLA-DRB1*09</i> ; <i>HLA-DQB1*03</i>	Не обнаружены Not detected	[13]
НХЛ NHL	Кавказоиды (испаноязычные жители США) Caucasians (Hispanics in the United States)	Не обнаружены Not detected	<i>HLA-DRB1*04:01</i>	[27]
ФЛ FL	Кавказоиды (Европейцы) Caucasians (Europeans)	<i>HLA-A*02:01-C*06:02-B*13:02-DRB1*07:01-DQB1*02:01</i>	Не обнаружены Not detected	[30]
МКЛ MCL	Кавказоиды (Европейцы) Caucasians (Europeans)	<i>HLA-A*01:01</i>	Не обнаружены Not detected	[30]

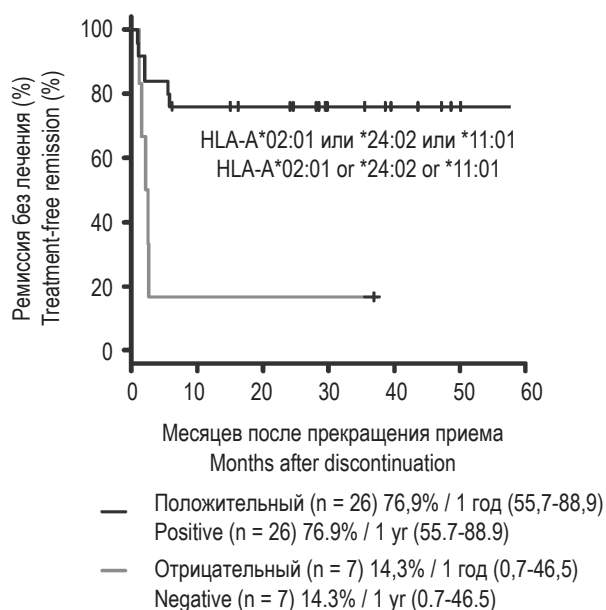


Рисунок 1. Ремиссия без лечения у пациентов с ХМЛ [26]

Примечание. Ось X – время после прекращения лечения, месяцы. Ось Y – ремиссия без лечения, %. Линия черного цвета – позитивность по *HLA-A*02:01*, *HLA-A*11:01* или *HLA-A*24:02*. Линия серого цвета – негативность по *HLA-A*02:01*, *HLA-A*11:01* или *HLA-A*24:02*.

Figure 1. Treatment-free remission in patients with CML [26]

Note. X-axes, time after discontinuation of treatment, months; Y-axes, treatment-free remission, %. Black line, positivity for *HLA-A*02:01*, *HLA-A*11:01* or *HLA-A*24:02*; Gray line, negativity for *HLA-A*02:01*, *HLA-A*11:01* or *HLA-A*24:02*.

ассоциированные с повышением риска ОМЛ и ОЛЛ у русских, аналогичным образом влияли на восприимчивость к ХМЛ (OR = 2; OR = 3,2 соответственно). HLA-маркерами предрасположенности к ХМЛ также являлись: *HLA-A33* (OR = 6), *HLA-B51* (OR = 3,3), *HLA-B49* (OR = 4,8), *HLA-DQB1*05:03* (OR = 12,1), *HLA-DQB1*06:01* (OR = 12,1). Антиген *HLA-B53* был ассоциирован с резистентностью к ХМЛ (OR = 0,32) [7].

Ремиссия после прекращения терапии ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) является одной из терапевтических целей для пациентов с хронической фазой ХМЛ. Как сообщила группа Н. Ureshino, наличие у японских пациентов с ХМЛ аллелей *HLA-A*02:01*, *HLA-A*11:01* или *HLA-A*24:02* ассоциировано с ремиссией после прекращения терапии ИТК (OR 6,386; 95% ДИ 1,701-23,980; p = 0,006) [26]. Ремиссия без лечения у больных ХМЛ в зависимости от наличия или отсутствия аллелей *HLA-A*02:01*, *HLA-A*11:01* или *HLA-A*24:02* представлена на рисунке 1.

Заключение

Результаты исследований ассоциативных связей HLA-фенотипа с онкогематологическими заболеваниями могут быть использованы на практике в качестве дополнительных дифференциально-диагностических или прогностических критериев, а также для формирования групп риска развития указанных заболеваний.

Список литературы / References

1. Агрессивные нефоликулярные лимфомы – диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта. 2021. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/03/v-kletochnaya-2021.pdf> (дата обращения: 27.10.2025). [Aggressive nonfollicular lymphomas – diffuse large B-cell lymphoma, primary mediastinal B-cell lymphoma, Burkitt's lymphoma. 2021. [Electronic resource]. Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/03/v-kletochnaya-2021.pdf> (date of access: October 27, 2025).]
2. Бидерман Б.В., Ликольд Е.Б., Абдрахимова А.Р., Леонов Е.А., Хамаганова Е.Г., Судариков А.Б. Репертуар HLA-аллелей у российских больных хроническим лимфолейкозом с неблагоприятным прогнозом // Гематология и трансфузиология, 2020. Т. 65, № 3. С. 312-320. [Biderman B.V., Likold E.B., Abdrakhimova A.R., Leonov E.A., Khamaganova E.G., Sudarikov A.B. HLA allele repertoire in Russian chronic lymphocytic leukemia patients with an unfavorable prognosis. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology*, 2020, Vol. 65, no. 3, pp. 312-320. (In Russ.)]
3. Гайфуллина Р.Ф., Галиуллин А.Н., Бурыкин И.М. Факторы риска возникновения и развития гематологических злокачественных новообразований (Обзор литературы) // Общественное здоровье и здравоохранение. 2024. №1. С. 16-25. [Gayfullina R.F., Galiullin A.N., Burykin I.M. Risk factors of the occurrence and development of hematological malignancies (Literature review). *Obshchestvennoye zdorovye zdravookhraneniye = Public Health and Health Care*, 2024, no 1, pp. 16-25. (In Russ.)]
4. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 276 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2023 (incidence and mortality) / edited by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O.] Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia, 2024, 276 p.

5. Острые лимфобластные лейкозы: клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации [Электронный ресурс]. М., 2020. 122 с. Режим доступа: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/oll.pdf> (дата обращения: 27.10.2025). [Acute lymphoblastic leukemia: Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation [Electronic resource]. Moscow, 2020. 122 p. Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/oll.pdf> (date of access: October 27, 2025)].
6. Острые миелодные лейкозы: клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации [Электронный ресурс]. М., 2022. 443 с. Режим доступа: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/05/oml.pdf> (дата обращения: 27.10.2025). [Acute myeloid leukemia: Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation [Electronic resource]. Moscow, 2022. 443 p. Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/05/oml.pdf> (date of access: October 27, 2025)].
7. Хамаганова Е.Г., Алещенко С.М., Мурашова Л., Зарецкая Ю.М. Иммуногенетические факторы предрасположенности к злокачественным новообразованиям крови у населения России // Российский иммунологический журнал, 2001. Т. 6, № 3. С. 265-270. [Khamaganova E.G., Aleschenko S.M., Murashova L., Zaretskaya Y.M. Immunogenetic Factors of Predisposition to Blood Malignancies in Russian Population. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2001, Vol. 6, no. 3, pp. 265-270. (In Russ.)]
8. Хронический лимфоцитарный лейкоз / лимфома из малых лимфоцитов: клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации [Электронный ресурс]. М., 2022. 101 с. Режим доступа: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/06/hronicheskij-limfocitarnyj-lejkoz-1.pdf> (дата обращения: 27.10.2025). [Chronic lymphocytic leukemia / small lymphocytic lymphoma: Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation [Electronic resource]. Moscow, 2022. 101 p. Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/06/hronicheskij-limfocitarnyj-lejkoz-1.pdf> (date of access: October 27, 2025)].
9. Хронический миелоидный лейкоз: клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации [Электронный ресурс]. М., 2022. 85 с. Режим доступа: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/04/hronicheskij-mieloidnyj-lejkoz.pdf> (дата обращения: 27.10.2025). [Chronic myeloid leukemia: Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation [Electronic resource]. Moscow, 2022. 85 p. Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/04/hronicheskij-mieloidnyj-lejkoz.pdf> (date of access: October 27, 2025)].
10. Alcoceba M., Sebastián E., Marín L., Balanzategui A., Sarasquete M.E., Chillón M.C., Jiménez C., Puig N., Corral R., Pardo E. HLA specificities are related to development and prognosis of diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, 2013, Vol. 122, no. 8, pp. 1448-1454.
11. Cao S., Wu Y., Qian X., Ma H. Genetic variants in HLA-DP/DQ contribute to risk of acute myeloid leukemia: A case-control study in Chinese. *Pathol. Res. Pract.*, 2020, Vol. 216, no. 3, 152829. doi: 10.1016/j.prp.2020.152829.
12. Cerhan J.R., Berndt S.I., Vijai J., Ghesquières H., McKay J., Wang S.S., Wang Z., Yeager M., Conde L., de Bekker P.I.W. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for diffuse large B cell lymphoma. *Nat. Genet.*, 2014, Vol. 46, no. 11, pp. 1233-1238.
13. Choi H.B., Roh S.Y., Choi E.J., Yoon H.Y., Kim S.Y., Hong Y.S., Kim D.W., Kim T.G. Association of HLA alleles with non-Hodgkin's lymphoma in Korean population. *Int. J. Hematol.*, 2008, Vol. 87, no. 2, pp. 203-209.
14. Diamanti I., Fylaktou A., Verrou E., Vlachaki E., Sinakos M., Katodritou E., Ouranos K., Minti F., Gioula G. HLA variations in patients with diffuse large B-cell lymphoma and association with disease risk and prognosis: a case-control study. *Front. Genet.*, 2024, Vol. 15, 1341822. doi: 10.3389/fgene.2024.1341822.
15. Dorak M.T., Oguz F.S., Yalman N., Diler A.S., Kalayoglu S., Anak S., Sargin D., Carin M. A male-specific increase in the HLA-DRB4 (DR53) frequency in high-risk and relapsed childhood ALL. *Leuk. Res.*, 2002, Vol. 26, no. 7, pp. 651-656.
16. Fangazio M., Ladewig E., Gomez K., Garsia-Ibanez L., Kumar R., Teruya-Feldstein J., Rossi D., Filip I., Pan-Hammarström Q., Inghirami G. Genetic mechanisms of HLA-I loss and immune escape in diffuse large B cell lymphoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2021, Vol. 118, no. 22, e2104504118. doi: 10.1073/pnas.2104504118.
17. Fernández-Torres J., Flores-Jiménez D., Arroyo-Pérez A., Granados J., Lopez-Reyes A. HLA-B*40 allele plays a role in the development of acute leukemia in Mexican population: a case-control study. *Biomed Res. Int.*, 2013, 705862. doi: 10.1155/2013/705862.
18. Kazemi M.H., Momeni-Varposhti Z., Roshandel E., Sankanian G., Rouzbahani N.H., Ghorban K., Rajaeinejad M., Hajifathali A. Association of HLA alleles with hematologic malignancies. *Gene Rep.*, 2021, Vol. 24, 101346. doi: 10.1016/j.genrep.2021.101346.
19. Kirtane K., Lee S.L. Racial and ethnic disparities in hematologic malignancies. *Blood*, 2017, Vol. 130, no. 15, pp. 1699-1705.
20. Lu Y., Abdou A.M., Cerhan J.R., Morton L.M., Severson R.K., Davis S., Cozen W., Rothman N., Bernstein L., Chanock S., Hartge P., Wang S.S. Human leukocyte antigen class I and II alleles and overall survival in diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma. *Sci. World J.*, 2011, Vol. 11, pp. 2062-2070.
21. Mishra V.C., Deshpande T., Gupta N., Dorwal P., Chandra D., Raina V., Sharma G. Frequency analysis of HLA-B allele in leukemia patients from a North Indian population: A case-control study. *Meta Gene*, 2021, Vol. 27, 100842. doi: 10.1016/j.mgene.2020.100842.

22. Rodrigues Fernandes T.A., Fukai R., Souza C.A., Lorand-Metze I., Magna L.A., Standler Kraemer M.H. Molecular identification of the HLA-DRB1-DQB1 for diagnosis and follow-up of acute leukemias. *Blood Cells Mol. Dis.*, 2010, Vol. 44, no. 2, pp. 69-73.

23. Sewastianik T., Roy C., Gormally M.V., Montesion M., Halvey P., Jindal A., Lam H., Schoenfeld A., Klebanoff C.A., Opitck G.J., Nagorsen D. Allele-specific HLA LOH in solid tumors: distinct patterns by tumor type and potential prognostic relevance. *J. Immunother. Cancer*, 2025, Vol. 13, no. 9, e012435. doi: 10.1136/jitc-2025-012435.

24. Shah N., Decker W.K., Lapushin R., Xing D., Robinson S.N., Yang H., Parmar S., Tung S.S., O'Brien S., Fernandez-Viña M., Shpall E.J., Wierda W.G. HLA homozygosity and haplotype bias among patients with chronic lymphocytic leukemia: implications for disease control by physiological immune surveillance. *Leukemia*, 2011, Vol. 25, no. 6, pp. 1036-1039.

25. Uçar F., Sönmez M., Erkut N., Balcı M., Yücel B., Yılmaz M., Erduran E., Ovalı E. Relation of HLA-A,-B,-DRB1 alleles and haplotypes in patients with acute leukemia: a case control study. *Arch. Med. Res.*, 2011, Vol. 42, no. 4, pp. 305-310.

26. Ureshino H., Shindo T., Tanaka H., Hiroh Saji H., Kimura S. HLA Polymorphisms are associated with treatment-free remission following discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Mol. Cancer Ther.*, 2021, Vol. 20, no. 1, pp. 142-149.

27. Wang S.S., Abdou A.M., Morton L.M., Thomas R., Cerhan J.R., Gao X., Cozen W., Rothman N., Davis S., Severson R.K., Bernstein L., Hartge P., Carrington M. Human leukocyte antigen class I and II alleles in non-Hodgkin lymphoma etiology. *Blood*, 2010, Vol. 115, no. 23, pp. 4820-4823.

28. Wang S.S., Carrington M., Berndt S.I., Slager S.L., Bracci P.M., Voutsinas J., Cerhan J.R., Smedby K.E., Hjalgrim H., Vijai J. HLA Class I and II diversity contributes to the etiologic heterogeneity of non-hodgkin lymphoma subtypes. *Cancer Res.*, 2018, Vol. 78, no. 14, pp. 4086-4096.

29. Xiao H., He J., Liang S., Cai D., Zhou Q., Liu L., Yan X., Chi J., Xiao Q., Wang L. Racial/ethnic disparities on the risk of second malignant neoplasm among Hodgkin lymphoma survivors. *Front. Oncol.*, 2022, Vol. 11, 790891. doi: 10.3389/fonc.2021.790891.

30. Zhong C., Gragert L., Maiers M., Hill B.T., Garcia-Gomez J., Gendzekhadze K., Senitzer D., Song J., Weisenburger D., Goldstein L., Wang S.S. The association between HLA and nonHodgkin lymphoma subtypes, among a transplant-indicated population. *Leuk. Lymphoma*, 2019, Vol. 60, no. 12, pp. 2899-2908.

Авторы:

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

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

Глазанова Т.В. — д.м.н., главный научный сотрудник НИЛ иммунологии ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

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

Authors:

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

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

Glazanova T.V., PhD, MD (Medicine), Chief Research Associate, Research Laboratory of Immunology, Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology, Federal Medical-Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation

Bubnova L.N., PhD, MD (Medicine), Professor, Honored Science Worker, Chief Research Associate, Research Laboratory of Immunology, Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology, Federal Medical-Biological Agency; Professor, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 26.12.2025

Отправлена на доработку 18.01.2025

Принята к печати 16.03.2025

Received 26.12.2025

Revision received 18.01.2025

Accepted 16.03.2025

РОЛЬ ОЛИГОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ VEGF В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Гаффарова А.С., Яцков И.А., Белоглазов В.А., Агеева Е.С., Доля Е.М.

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

Резюме. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности населения. Патологическими процессами, лежащими в основе развития ССЗ, выступают воспаление, эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс, атеросклероз, фиброз, дислипидемия и тромбоэмболия. Эндотелиальная дисфункция оказывает влияние на баланс эндотелий-зависимой вазоконстрикции и вазодилатации, повышая уровень цитокинов, экспрессию молекул адгезии, миграцию лейкоцитов и моноцитов, а также активируя тромбоциты. Семейство факторов роста эндотелия сосудов (VEGF) является важным компонентом ангиогенеза, участвующим в индуцировании миграции и пролиферации эндотелиальных клеток, модулируя сосудистую проницаемость и тромбогенность. Семейство VEGF включает 5 белков, из которых VEGF-A, VEGF-B и PlGF (плацентарный фактор роста) регулируют ангиогенез, а VEGF-C и VEGF-D (с-Fos-индуцированный фактор роста, FIGF) – лимфангиогенез. VEGF-A является ключевым фактором в образовании новых кровеносных сосудов (ангиогенезе) и коллатеральном кровообращении (артериогенезе), опосредованном связыванием VEGF-A с рецепторами VEGFR-1 (Flt-1) и VEGFR-2 (KDR). В результате исследований были получены данные о повышении риска развития кардиоваскулярной патологии в случае выявления олигонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) VEGF-A, в частности rs3025039, rs699947, rs2010963, rs1570360 и rs7667298. VEGF-D является секретлируемым фактором, регулирующим лимфангиогенез, ангиогенез и пролиферацию эндотелия посредством взаимодействия с VEGFR2 (KDR). В исследованиях продемонстрировано повышение уровня VEGF-D, обусловленного ОНП rs192812042 и rs234500, у пациентов с острым и хроническим коронарными синдромами, что свидетельствует о роли VEGF-D в формировании КВР путем вовлечения лимфангиогенеза, а также модуляции ангиогенеза. Генотипирование пациентов с наличием КВР с последующей идентификацией ОНП VEGF позволит своевременно выделять группы пациентов с исходно повышенным риском развития кардиоваскулярной патологии и назначить превентивные методы лечения и мероприятия, предотвратить развитие острой кардиоваскулярной патологии в данной категории пациентов и снизить смертность от ССЗ.

Ключевые слова: кардиоваскулярный риск, сердечно-сосудистые заболевания, олигонуклеотидные полиморфизмы, фактор роста эндотелия сосудов, ангиогенез, ишемическая болезнь сердца

Адрес для переписки:

Гаффарова Анифе Севриевна
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени
В.И. Вернадского» Ордена Трудового Красного Знамени
Медицинский институт имени С.И. Георгиевского
295000, Россия, Республика Крым, г. Симферополь,
бул. Ленина, 5/7.
Тел.: 8 (978) 758-57-19.
E-mail: anife.gaffarova96@yandex.ru

Address for correspondence:

Anife S. Gaffarova
S. Georgievsky Medical Institute,
V. Vernadsky Crimean Federal University
5/7 Lenina Blvd
Simferopol, Republic of Crimea
295000 Russian Federation
Phone: +7 (978) 758-57-19.
E-mail: anife.gaffarova96@yandex.ru

Образец цитирования:

А.С. Гаффарова, И.А. Яцков, В.А. Белоглазов,
Е.С. Агеева, Е.М. Доля «Роль олигонуклеотидных
полиморфизмов VEGF в развитии сердечно-сосудистых
заболеваний» // Медицинская иммунология, 2026. Т. 28,
№ 2. С. 275-288.
doi: 10.15789/1563-0625-TRO-3320

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

For citation:

A.S. Gaffarova, I.A. Yatskov, V.A. Beloglazov, E.S. Ageeva,
E.M. Dolya "The role of single nucleotide polymorphisms
of VEGF gene in the development of cardiovascular diseases",
Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya,
2026, Vol. 28, no. 2, pp. 275-288.
doi: 10.15789/1563-0625-TRO-3320

© Gaffarova A.S. et al., 2026
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-TRO-3320

THE ROLE OF SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS OF VEGF GENE IN THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES

Gaffarova A.S., Yatskov I.A., Beloglazov V.A., Ageeva E.S., Dolya E.M.

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

Abstract. Cardiovascular diseases (CVD) are the main cause of mortality in general population. Pathophysiology underlying CVD development includes inflammation, endothelial dysfunction, oxidative stress, atherosclerosis, fibrosis, dyslipidemia and thromboembolism. Endothelial dysfunction affects the balance of endothelium-dependent vasoconstriction and vasodilation by increasing cytokine levels, adhesion molecule expression, leukocyte and monocyte migration, and platelet activation. The vascular endothelial growth factor (VEGF) family is an important component of angiogenesis involved in inducing migration and proliferation of endothelial cells by modulating vascular permeability and blood clotting. The VEGF family includes 5 proteins, of which VEGF-A, VEGF-B and PlGF (placental growth factor) regulate angiogenesis, and VEGF-C and VEGF-D (c-Fos-induced growth factor, FIGF) regulate lymphangiogenesis. VEGF-A is a key factor in the angiogenesis and collateral circulation (arteriogenesis) mediated by the binding of VEGF-A to the VEGFR-1 (Flt-1) and VEGFR-2 (KDR) receptors. As a result of our search, an increased risk of coronary heart disease is expected in the case of detection of certain single oligonucleotide polymorphisms (SNPs) in VEGF-A gene, in particular: rs3025039, rs699947, rs2010963, rs1570360 and rs7667298. VEGF-D is a secreted factor that regulates lymphangiogenesis, angiogenesis, and endothelial proliferation through interaction with VEGFR2 (KDR). Some studies have demonstrated an increase in VEGF-D levels caused by rs192812042 and rs234500 polymorphisms in patients with acute and chronic coronary syndromes, thus suggesting the role of VEGF-D in the formation of CVD by involving lymphangiogenesis, as well as modulating angiogenesis. Genotyping of patients at CVD risk with identification of multiple VEGF SNPs will enable timely diagnostics of patients with initially increased risk of developing cardiovascular pathology and prescribe treatment and measures, prevent development of acute cardiovascular pathology and reduce mortality caused by CVD.

Keywords: cardiovascular risk, cardiovascular diseases, single-nucleotide polymorphisms, vascular endothelial growth factor, angiogenesis, ischemic heart disease

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности во всем мире [1]. Патологическими процессами, лежащими в основе сердечно-сосудистых заболеваний, являются воспаление, эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс, атеросклероз, фиброз, дислипидемия и тромбоэмболия [2, 3, 4]. В исследованиях показано, что агенты, участвующие в механизмах воспаления, влияют и на кардиоваскулярный риск (КВР) при ССЗ [5, 6].

Роль эндотелиальной дисфункции и ангиогенеза в развитии атеросклероза широко известна [7, 8]. Эндотелиальная дисфункция (ЭД), вызываемая курением, дислипидемией, гипертонией, гипергликемией и инсулинорезистентностью, может влиять на баланс между эндотелий-зависимой вазоконстрикцией и вазодилатацией, повышая уровень цитокинов, экспрессию молекул адгезии, миграцию лейкоцитов и моноцитов,

а также вызывая активацию тромбоцитов [9, 10]. Ангиогенез может быть связан с нарушениями физиологических процессов в эндотелиальных клетках. Сложные и взаимосвязанные процессы ЭД и ангиогенеза связаны с участием различных факторов роста.

Семейство факторов роста эндотелия сосудов (VEGF) является важным компонентом ангиогенеза, участвующим в индуцировании миграции и пролиферации эндотелиальных клеток, повышая сосудистую проницаемость и модулируя тромбогенность. Семейство VEGF, являясь регулятором образования ангио- и лимфангиогенеза, включает 5 белков, из которых VEGF-A, VEGF-B и PlGF (плацентарный фактор роста) регулируют ангиогенез, а VEGF-C и VEGF-D (с-Fos-индуцированный фактор роста, FIGF) — лимфангиогенез. Существует три рецептора VEGF: VEGFR1 (Flt-1, скавенджер-рецептор) и VEGFR2 (FLK1/KDR, стимулирующий ангиогенез) преимущественно экспрессируются на эн-

дотелиальных клетках сосудов, а VEGFR3 (Flt-4, стимулирующий лимфопоз) – на эндотелиоцитах лимфатических сосудов. VEGF-A способен связывать VEGFR1 и VEGFR2; VEGFB и PlGF – VEGFR1, тогда как VEGF-C и VEGF-D связываются как с VEGFR-2, так и с VEGFR-3.

Цель данного обзора – изучить олигонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) VEGF, влияющие на развитие ССЗ.

Изменения уровня VEGF могут отражать прогрессивные стадии активности ангиогенеза. В нескольких исследованиях сообщалось, что полиморфизмы rs2010963 (+405 C/G), rs3025039 (+936C/T) и rs699947 (-2578 A/C) влияют на синтез белка VEGF [11, 12, 13]. Функциональные ОНП в гене VEGF могут способствовать развитию ишемической болезни сердца (ИБС), возможно, изменяя экспрессию или активность белка VEGF. Важно отметить, что стимулирующие факторы, связанные с гипоксией, окислительным стрессом, гипергликемией, гормонами и цитокинами, могут влиять на уровень VEGF в плазме [14, 15, 16].

Влияние ОНП VEGF-A на кардиоваскулярный риск

VEGF-A является ключевым фактором в образовании новых кровеносных сосудов (ангиогенезе) и коллатеральном кровообращении (артериогенезе), опосредованном связыванием VEGF-A с рецепторами VEGFR-1 (Flt-1) и VEGFR-2 (KDR) [17]. Полиморфизмы генов VEGF влияют на экспрессию VEGF-A [7, 8, 9] и, следовательно, возможно, на способность формировать коллатеральное кровообращение. Разнообразный набор ОНП в различных локусах связан с концентрацией циркулирующего VEGF-A [10]. ОНП VEGF-A связаны с предрасположенностью к ИБС [18, 19]. VEGF-A является прототипным членом семейства VEGF и был впервые клонирован в 1989 году [14]. VEGF-A представляет собой гомодимерный гепаринсвязывающий гликопротеин с молекулярной массой 34-42 кДа, обладающий мощной ангиогенной, митогенной и сосудистопроницаемой активностью, специфичной для эндотелиальных клеток [17]. VEGF-A связывается как с VEGFR-1, так и с VEGFR-2. Все три рецептора содержат семь иммуноглобулинподобных повторов во внеклеточном домене и киназные вставочные домены во внутриклеточной области. VEGF-A может играть роль в атерогенезе и нестабильности бляшек посредством провоспалительных и ангиогенных механизмов [20, 21]. Однако вклад VEGF в атерогенез подвергается сомнению. Полиморфизм VEGF-A, связанный с более высокой экспрессией VEGF-A, в эпидемиологическом исследовании [22], был ассоциирован с более низким риском ИБС. Уровень

VEGF-A в плазме повышен у пациентов со стабильным состоянием после инфаркта миокарда (ИМ) по сравнению с контрольной группой, что коррелирует с повышением воспалительных цитокинов, но не с атеросклеротическим процессом [23]. Устойчивое повышение экспрессии VEGF-A в период атерогенеза может быть вторичным, а не причинным, по отношению к воспалению и гипоксии при развитии повреждения миокарда [17].

Важным процессом, улучшающим неблагоприятные исходы после острой коронарной окклюзии, является формирование функционального коллатерального кровообращения вокруг закупоренных артерий. Хорошо развитые коронарные коллатеральные артерии связаны с улучшением выживаемости пациентов с ИБС [24].

Характеристика генетических полиморфизмов гена *VEGF-A*, влияющих на его экспрессию [7, 8], и центральная роль VEGF-A в формировании кровеносных сосудов сделали этот ген объектом интереса в исследованиях предрасположенности к ССЗ и их прогрессирования [25, 26].

Имеются сообщения о корреляции уровней VEGF-A и воспалительных маркеров [23], что предполагает сходные фенотипические профили эффекторов VEGF и воспалительных систем у пациентов с подострой ИБС. Смертность по несердечно-сосудистым причинам, по-видимому, не была повышена в подгруппе когорты с высоким уровнем VEGF-A, как можно было бы ожидать, учитывая роль VEGF-A в ангиогенезе опухолей [27]. Данные о том, что высокие уровни VEGF-A связаны с повышенной смертностью в этой когорте, согласуются с тем, что rs699947 ранее был вовлечен в патогенез ИБС [28] и является предиктором, независимым от NT-proBNP и sFlt-1, что предполагает сложную регуляторную сеть, в то же время натрийуретические пептиды и VEGF-A могут реагировать на схожие сигналы.

В ходе исследования было обнаружено, что rs3025039 был достоверно связан с индексом Рентропа, показателем развития коллатеральных сосудов. При этом группа с генотипом ТТ rs3025039 имела более высокие уровни VEGF-A, но менее значимо по сравнению с другими исследованиями [29, 30]. В результатах других исследований была предположена связь между вариантами гена VEGF и ангиографическими показателями при сердечно-сосудистых заболеваниях [31, 32].

Полиморфизмы, имеющие значимую клиническую связь (rs3025039 и rs699947), могут изменять экспрессию VEGF-A на уровне сердечной ткани, но значимых различий, связанных с ОНП, в уровнях циркулирующей крови в этой когорте не обнаружено из-за факторов, связанных с дифференциальной реакцией на коронарное собы-

тие и различными режимами медикаментозной терапии (табл. 1).

Согласно данным [33] с использованием биоинформатических технологий было выявлено, что rs7667298 расположен в промоторной области гена VEGFR2, а экзонные полиморфизмы rs2305948 и rs1870377 расположены в области связывания лиганда VEGFR2. Между тем, как rs699947, так и rs1570360 расположены в промоторной области VEGF-A, а rs3025039, согласно официальным исследованиям, ассоциируется с развитием ИБС. В исследовании показана связь между шестью генетическими полиморфизмами VEGF-A/VEGFR2 и риском развития ИБС, при этом учитывались и сопутствующие факторы, включая курение, употребление алкоголя, гипертонию и сахарный диабет.

В исследовании «случай – контроль», проведенном Ваном и соавт. [34], было обнаружено, что два однонуклеотидных полиморфизма гена VEGF (rs699947 и rs3025039) не были связаны с ИБС в китайской популяции. Напротив, исследование Хана и соавт. [35] показало, что полиморфизмы VEGF-A rs3025039 достоверно коррелируют с риском развития ИБС среди представителей другой китайской популяции. Более того, метаанализ, проведенный Гриффином и соавт. [26], показал, что полиморфизмы VEGF-A могут не быть связаны с ИБС. Для дальнейшего подтверждения связи между ОНП в гене VEGFA и ИБС мы генотипировали три ключевых ОНП (rs699947, rs3025039 и rs1570360), и все три ОНП достоверно коррелируют с предрасположенностью к ИБС.

В исследовании [33] было показано, что полиморфизмы в генах VEGF-A [rs3025039 (C>T), rs1570360 (A>G) и rs699947 (C>A)] и VEGFR2 [rs2305948 (C>T), rs1870377 (T>A) и rs7667298 (A>G)] заметно коррелируют с предрасположенностью к ИБС у китайцев народности хань после устранения потенциальных эффектов образа жизни (например, курения и употребления алкоголя) или осложнений (например, гипертонии и диабета). Следовательно, мутации ОНП VEGF-A могут быть использованы в клинической практике в качестве маркеров развития ИБС.

В метаанализе Ма и др. проанализировано 29 соответствующих исследований и обнаружено, что полиморфизмы VEGF rs699947, rs2010963 и rs3025020 повышают предрасположенность к ИБС, что позволяет предположить, что эти полиморфизмы могут быть факторами риска развития ИБС. Полиморфизм rs1570360 не выявил ассоциации с ИБС, что, возможно, может быть связано с тем, что функциональные полиморфизмы rs699947, rs2010963 и rs3025020 могут оказывать

более выраженное влияние на ангиогенез, чем другие ОНП, и быть причиной индивидуальных различий течения ИБС.

В исследовании Palmer и соавт. [37] было обнаружено, что один из трех исследованных ОНП rs699947 является независимым предиктором смертности у мужчин, не страдающих диабетом, в когорте Coronary Disease Cohort Study (CDCS). Вероятно, влияние rs699947 на нормальную ангиогенную функцию VEGF нарушается при диабете, и, возможно, в большей степени у мужчин, чем у женщин, что приводит к более выраженному образованию бляшек и их нестабильности. Однако данная гипотеза требует проверки в более детальных исследованиях. Средние уровни VEGF-A, выявленные в данном исследовании на представленной когорте, были очень схожими или немного повышенными по сравнению с таковыми у здоровых лиц контрольной группы [38, 39]. Было обнаружено, что уровни VEGF-A выше медианного уровня связаны со смертностью. Это согласуется с другими исследованиями [40]. Хотя ранее выдвигалась гипотеза, что путь VEGF выполняет защитную функцию, стимулируя ангиогенез, и, следовательно, противодействует ишемическим эффектам коронарного атеросклероза, существуют данные, что избыточная экспрессия VEGF способствует образованию атеросклеротических бляшек [17, 21]. Следовательно, высокие уровни VEGF-A могут быть связаны с повышенным риском, возможно, за счет механизма усугубления нестабильности бляшек. В качестве альтернативы, высокие уровни VEGF-A могут представлять собой восстановительный, но неадекватный ответ на ишемию тканей миокарда с неадекватной перфузией.

Роль VEGF-D в развитии манифестации острого и хронического коронарных синдромов

VEGF-D – это секретируемый фактор, который регулирует лимфангиогенез, ангиогенез и пролиферацию эндотелия посредством VEGFR2 (KDR), являющийся основным рецептором ангиогенеза, либо VEGFR, участвующий в регуляции лимфангиогенеза [23, 24]. VEGF-D вместе с VEGF-C и их рецептором VEGFR3 являются основными компонентами центрального пути лимфангиогенеза, выполняя важные функции в поддержании баланса тканевой жидкости и функции миокарда после химического повреждения. Следовательно, передача сигнала VEGF-D через VEGFR3 играет важную роль в таких патологических процессах, как воспаление, заживление ран и лимфедема, и опосредует транспорт сигнальных молекул, липопротеинов и иммунных клеток между поврежденными тканями и региональными лимфатическими узлами, что может

индуцировать лимфангиогенез, способствующий развитию сердечно-сосудистых заболеваний.

В исследовании [41] у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и хроническим коронарным синдромом (ХКС) уровень VEGF-D в плазме был последовательно и независимо связан с повышенным риском смерти от ССЗ. Значимые ассоциации с уровнем VEGF-D в плазме были выявлены в области локуса VEGF-D на хромосоме Xp22 с верхними сигналами от rs192812042 и rs234500 у пациентов с ОКС, и эти генетические варианты VEGF-D были воспроизведены у пациентов с ХКС. Совместный эффект двух однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) в трех исследованиях сердечно-сосудистой патологии при ОКС и ХКС продемонстрировал значимое влияние на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний ($p = 0,0257$, OR – 1,81 на единицу увеличения логарифма VEGF-D). Следовательно, была продемонстрирована связь между генетическими вариантами VEGFD, уровнем VEGF-D в плазме и сердечно-сосудистыми исходами как при ОКС, так и при ХКС. Эти результаты согласуются с причинной ролью VEGF-D в развитии ИБС и ее осложнений.

Исследование уровней VEGF-D методом GWAS, представленные в каталоге GWAS (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>), выявило локусы на хромосомах 3, 4, 5, 14 и X, близкие к локусу VEGF-D. В общей сложности пять ОНП, расположенных рядом с VEGF-D, были связаны с уровнями VEGF-D, включая rs192812042, выявленный в исследовании (табл. 2). В исследовании Гудьонссона А. и соавт. [42] rs192812042-А был связан с повышением уровня VEGF-D на 0,47 единицы [0,43-0,51] ($p = 2 \times 10^{-122}$) в GWAS сывороточных белков у 5364 исландцев [42].

Эти данные согласуются с результатами исследования [41], что rs192812042-А является аллелем, повышающим уровень VEGF-D. Минорные аллели rs192812042-А и rs234500-G были достоверно связаны с повышенным и пониженным уровнем VEGF-D в плазме крови соответственно у пациентов с ОКС в данном исследовании. Эти результаты согласуются с данными eQTL из проекта Genotype-Tissue Expression (GTEx) (gtexportal.org), в котором rs192812042-А ассоциирован с более высокой экспрессией мРНК VEGF-D в нескольких тканях (включая сердце и печень), а rs234500-G ассоциирован с более низкой экспрессией мРНК VEGF-D в нескольких тканях (включая мышцы и артерии).

На мышинной модели было показано, что провоспалительные цитокины, такие как IL-1 β , активируют путь NF- κ B, индуцируя экспрессию VEGFR3, что приводит к усилению продукции и функциональных эффектов VEGF-A, VEGF-C

и VEGF-D [43]. В другом исследовании на мышах было продемонстрировано, что подавление пути VEGF-D/VEGFR3 приводит к снижению экспрессии генов, участвующих в продукции триглицеридов и холестерина, что подтверждает роль VEGF-D как регулятора липидного обмена.

Помимо модуляции процесса лимфангиогенеза, VEGF-D также действует как стимулятор ангиогенеза. Повышенные уровни VEGF-D в плазме у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) были снижены до нормальных значений после трансплантации сердца [44]. Эти данные отражают устранение застоя в легких и восстановление эластичности легочных артерий и легочного сосудистого сопротивления после трансплантации. В исследовании на мышах повышенный уровень IL-1 β индуцировал снижение уровня VEGF-D в микрососудистых эндотелиальных клетках сердца через ERK1/2, JNK и PKC α/β , что также подтверждает роль VEGF-D в ангиогенезе [45]. Кроме того, было показано, что VEGF-D способствует развитию фиброза сердца, стимулируя рост, миграцию и синтез коллагена миофибробластов [46]. VEGF-D широко экспрессируется во всех тканях человека, с наивысшей экспрессией в легких. В сердце взрослого человека VEGF-D преимущественно экспрессируется фибробластами и кардиомиоцитами, что также подтверждает роль VEGF-D в росте миофибробластов.

Повышенный уровень VEGF-D в плазме ранее был обнаружен у пациентов с сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий, ишемическим инсультом, легочной артериальной гипертензией (ЛАГ), хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ) и лимфангиолейомиоматозом (ЛАМ) [47, 48, 49, 50]. В данном исследовании было продемонстрировано, что уровень VEGF-D в плазме и генотип VEGF-D являются независимыми предикторами сердечно-сосудистой смерти у пациентов как с ОКС, так и с ХКС. В когорте пациентов с ОКС (PLATO) была исследована динамика VEGF-D в плазме в трех временных точках (при поступлении (24 ч после появления симптомов), при выписке через 3-4 дня после появления симптомов и через 1 месяц после развития ОКС) и обнаружено, что уровень остается стабильным с течением времени (данные не представлены), что указывает на то, что уровень VEGF-D в плазме не просто повышается в острой ситуации, и подтверждает гипотезу о более широкой роли VEGF-D в развитии ССЗ. Возможно, уровень циркулирующего VEGF-D представляет собой адаптацию к потребностям лимфатической системы, направленную на увеличение лимфатической емкости и удаление избыточной жидкости из внесосу-

ТАБЛИЦА 1. РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ VEGF-A В РАЗВИТИИ ИБС

TABLE 1. THE ROLE OF VEGF-A POLYMORPHISMS IN THE DEVELOPMENT OF CORONARY HEART DISEASE

Олигонуклеотидный полиморфизм гена VEGF Oligonucleotide polymorphism of the VEGF gene	Локализация и функция Localization and function	Связь с ИБС Association with CVD	Механизмы Mechanisms	Клиническое значение Clinical significance
rs699947	<p>Расположен в промоторной области гена VEGFA, влияет на регуляцию транскрипции и, соответственно, уровень экспрессии VEGF-A. Связан с более высокой экспрессией VEGF-A в сердечной ткани и крови</p> <p>Located in the promoter region of the VEGFA gene, it affects the regulation of transcription and, consequently, the expression level of VEGF-A.</p> <p>It is associated with higher VEGF-A expression in heart tissue and blood</p>	<p>Ассоциирован с риском ИБС и повышенем смертности. В исследовании Palmer и соавт. rs699947 был независимым предиктором смертности у мужчин без диабета. Предполагается, что при диабете и у мужчин влияние этого полиморфизма на ангиогенную функцию VEGF-A нарушается, что может приводить к более выраженному образованию и нестабильности атеросклеротических бляшек</p> <p>It is associated with the risk of coronary heart disease and increased mortality.</p> <p>In the Palmer et al. study, rs699947 was an independent predictor of mortality in men without diabetes. It is assumed that in diabetes and in men, the effect of this polymorphism on angiogenic. The function of VEGF-A is disrupted, which can lead to more pronounced formation and instability of atherosclerotic plaques</p>	<p>Повышенная экспрессия VEGF-A, связанная с этим полиморфизмом, может иметь двойственную роль: с одной стороны — стимулировать ангиогенез и коллатеральное кровообращение, с другой — способствовать воспалению и нестабильности бляшек</p> <p>The increased expression of VEGF-A associated with this polymorphism may have a dual role: on the one hand, it stimulates angiogenesis and collateral blood circulation, and on the other, it promotes plaque inflammation and instability</p>	<p>Может использоваться как маркер риска ИБС и смертности, особенно с учётом пола и сопутствующего диабета</p> <p>It can be used as a marker of the risk of coronary heart disease and mortality, especially taking into account gender and concomitant diabetes</p>

Таблица 1 (продолжение)
Table 1 (continued)

Олигонуклеотидный полиморфизм гена VEGF Oligonucleotide polymorphism of the VEGF gene	Локализация и функция Localization and function	Связь с ИБС Association with CVD	Механизмы Mechanisms	Клиническое значение Clinical significance
rs3025039	<p>Находится в 3'-непереводной области (3'-UTR) гена VEGFA, что может влиять на стабильность мРНК и уровень продукции белка. Связан с уровнем циркулирующей VEGF-A, хотя данные о значимости повышения уровня варьируются между исследованиями</p> <p>It is located in the 3'-nontranslatable region (3'-UTR) of the VEGFA gene, which can affect the stability of mRNA and the level of protein production. It is associated with circulating levels of VEGF-A, although data on the significance of increased levels vary between studies</p>	<p>Достоверно ассоциирован с индексом Рентропа — показателем развития коллатеральных сосудов при коронарной окклюзии. Генотип TT связан с более высокими уровнями VEGF-A, но влияние на развитие коллатералей и риск ИБС требует дальнейших исследований. Корреляция с риском ИБС подтверждена в нескольких популяциях, включая китайскую</p> <p>Significantly associated with the Rentrop index, an indicator of the development of collateral vessels in coronary occlusion. The TT genotype is associated with higher levels of VEGF-A, but the effect on collateral development and the risk of coronary artery disease requires further research. Correlation with the risk of coronary heart disease has been confirmed in several populations, including Chinese</p>	<p>Усиливает ангиогенез, влияя на процессы кровоснабжения и регенерации тканей</p> <p>Enhances angiogenesis, affecting the processes of blood supply and tissue regeneration, including Chinese</p>	<p>Может служить маркером предрасположенности к развитию коллатерального кровообращения и ИБС</p> <p>It can serve as a marker of predisposition to the development of collateral circulation and coronary artery disease</p>

Таблица 1 (продолжение)
Table 1 (continued)

Олигонуклеотидный полиморфизм гена VEGF Oligonucleotide polymorphism of the VEGF gene	Локализация и функция Localization and function	Связь с ИБС Association with CVD	Механизмы Mechanisms	Клиническое значение Clinical significance
rs1570360	<p>Расположен в промоторной области VEGFA, потенциально влияет на транскрипцию гена</p> <p>Located in the VEGFA promoter region, it potentially affects gene transcription</p>	<p>В некоторых исследованиях ассоциация с ИБС не выявлена, что может указывать на менее выраженное влияние на ангиогенез по сравнению с rs699947 и rs2010963.</p> <p>Возможно, функциональный эффект полиморфизма слабее или зависит от взаимодействия с другими генетическими и средовыми факторами</p> <p>In some studies, the association with coronary heart disease has not been identified, which may indicate a less pronounced effect on angiogenesis compared to rs699947 and rs2010963. Perhaps the functional effect of polymorphism is weaker or depends on interaction with other genetic and environmental factors</p>	<p>Участие в стимуляции ангиогенеза</p> <p>Participation in the stimulation of angiogenesis</p>	<p>Генетический маркер оценки риска развития ИБС</p> <p>A genetic marker for assessing the risk of coronary heart disease</p>
rs2010963	<p>Находится в 5'-непереводной области, влияет на регуляцию экспрессии VEGF-A</p> <p>Located in the 5'-nontranslatable region, it affects the regulation of VEGF-A expression</p>	<p>Ассоциирован с повышенной предрасположенностью к развитию ИБС в метаанализах.</p> <p>Может оказывать более выраженное влияние на ангиогенез и сосудистую проницаемость, чем некоторые другие полиморфизмы</p> <p>It is associated with an increased predisposition to the development of coronary heart disease in meta-analyses. May have a more pronounced effect on angiogenesis and vascular permeability than some other polymorphisms</p>	<p>Стимулирует ангиогенез; за счет повышения уровня VEGF-A могут способствовать улучшению кровоснабжения тканей, особенно в условиях гипоксии или ишемии</p> <p>It stimulates angiogenesis; by increasing VEGF-A levels, they can help improve blood supply to tissues, especially in conditions of hypoxia or ischemia</p>	<p>Рассматривается как потенциальный фактор риска развития ИБС</p> <p>It is considered as a potential risk factor for the development of coronary heart disease</p>

Таблица 1 (окончание)
Table 1 (continued)

Олигонуклеотидный полиморфизм гена VEGF Oligonucleotide polymorphism of the VEGF gene	Локализация и функция Localization and function	Связь с ИБС Association with CVD	Механизмы Mechanisms	Клиническое значение Clinical significance
rs7667298	<p>В промоторной области гена VEGFR2 (рецептора VEGF). Может влиять на уровень экспрессии рецептора</p> <p>In the promoter region of the VEGFR2 gene (VEGF receptor). It may affect the level of receptor expression</p>	<p>Выявлена ассоциация с риском ИБС, вероятно, через изменение сигнальной передачи VEGF-A. Могут влиять на эффективность ангиогенеза и артериогенеза, а также на сосудистую реактивность</p> <p>An association with the risk of coronary heart disease has been identified, probably through a change in VEGF-A signaling. May affect the effectiveness of angiogenesis and arteriogenesis, as well as vascular reactivity</p>	<p>Участие в ангиогенезе посредством VEGF-A</p> <p>Involvement in angiogenesis by VEGF-A</p>	<p>Дополнительные генетические маркеры риска ССЗ, особенно в сочетании с полиморфизмами VEGFA</p> <p>Additional genetic markers of CVD risk, especially in combination with VEGFA polymorphisms</p>
rs2305948, rs1870377	<p>Экзонные полиморфизмы, расположенные в области связывания лиганда VEGFR2, могут изменять аффинность связывания VEGF-A и последующую сигнальную активность</p> <p>Exon polymorphisms located in the binding region of the VEGFR2 ligand can alter the binding affinity of VEGF-A and subsequent signaling activity</p>			

Примечание. VEGF-A – фактор роста эндотелия сосудов А, ИБС – ишемическая болезнь сердца, VEGFR2 – рецептор 2 типа к фактору роста эндотелия сосудов.

Note. VEGF-A, vascular endothelial growth factor A; CHD, coronary heart disease; VEGFR2, a type 2 receptor for vascular endothelial growth factor.

ТАБЛИЦА 2. РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ VEGF-D В РАЗВИТИИ ИБС

TABLE 2. THE ROLE OF VEGF-D POLYMORPHISMS IN THE DEVELOPMENT OF CORONARY HEART DISEASE

Олигонуклеотидный полиморфизм гена VEGF Oligonucleotide polymorphism of the VEGF gene	Структура и функция Structure and function	Механизм Mechanism	Клиническая роль Clinical role
rs192812042	<p>Находится в гене, связанном с метаболизмом липидов или воспалительными процессами. Изменение в последовательности ДНК может влиять на связывание транскрипционных факторов и, соответственно, на экспрессию соответствующих генов.</p> <p>It is found in a gene associated with lipid metabolism or inflammatory processes. A change in the DNA sequence can affect the binding of transcription factors and, consequently, the expression of the corresponding genes.</p>	<p>Влияет на гены, связанные с воспалением, это может привести к повышенной активности воспалительных маркеров, что, в свою очередь, может способствовать развитию атеросклероза и другим сердечно-сосудистым заболеваниям.</p> <p>It affects genes associated with inflammation, which can lead to increased activity of inflammatory markers, which, in turn, can contribute to the development of atherosclerosis and other cardiovascular diseases.</p>	<p>Изменения в уровнях липидов и воспалительных маркеров могут увеличивать риск развития ИБС, инсульта и других ССЗ.</p> <p>Changes in lipid levels and inflammatory markers may increase the risk of coronary heart disease, stroke, and other CVD.</p>
rs234500	<p>Находится в регуляторной области или в экзонах генов, связанных с ангиогенезом или метаболизмом. Изменение в последовательности ДНК может влиять на функциональность белков, кодируемых этими генами.</p> <p>It is located in the regulatory region or in the exons of genes related to angiogenesis or metabolism. A change in the DNA sequence can affect the functionality of the proteins encoded by these genes.</p>	<p>Влияет на экспрессию генов, связанных с VEGF или другими факторами роста, это может изменить уровень ангиогенеза. Повышенная или пониженная экспрессия этих факторов может влиять на кровоснабжение тканей и, следовательно, на риск ишемии.</p> <p>It affects the expression of genes associated with VEGF or other growth factors, which can alter the level of angiogenesis. Increased or decreased expression of these factors can affect the blood supply to tissues and, consequently, the risk of ischemia.</p>	<p>Изменения в ангиогенезе могут влиять на восстановление после ишемии и на развитие ССЗ, например, недостаточный ангиогенез может увеличить риск ишемии и инфаркта миокарда.</p> <p>Changes in angiogenesis may affect recovery from ischemia and the development of CVD, for example, insufficient angiogenesis may increase the risk of ischemia and myocardial infarction.</p>

Примечание. VEGF-D – фактор роста эндотелия сосудов D, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

Note. VEGF-D, vascular endothelial growth factor D; CHD, coronary heart disease; CVD, cardiovascular disease.

дистого пространства легких и периферических тканей у пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями [30]. Благодаря новым открытиям о роли VEGF-D, плазменные уровни VEGF-D или генетические варианты VEGFD могут напрямую отражать способность лимфангиогенеза, ангиогенеза, эндотелиальной пролиферации и фиброгенеза сердца способствовать восстановлению и ремоделированию. Все данные в совокупности подтверждают, что плазменные VEGF-D или генетические варианты VEGF-D являются биомаркерами для прогнозирования сердечно-сосудистой смерти как при острых, так и при хронических состояниях.

Заключение

Следовательно, была выявлена взаимосвязь между уровнями VEGF-A в плазме, его генетическими вариантами, в частности rs3025039, rs699947, rs1570360 и rs7667298, характеристиками пациентов и показателями исходов. Таким образом, генетические маркеры системы VEGF-A могут иметь прогностическое значение у паци-

ентов с манифестацией ИБС и сердечно-сосудистых заболеваний.

Полиморфизмы VEGF-D в плазме, генетические варианты VEGF-D, в частности ОНП rs192812042 и rs234500, независимо связаны с сердечно-сосудистыми исходами у пациентов с ОКС и ХКС, что указывает на возможную причинную роль VEGF-D в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Измерение уровня VEGF-D и/или генетических вариантов VEGFD может предоставить дополнительную прогностическую информацию у пациентов с ОКС и ХКС, а изучение путей, связанных с VEGF-D, может быть интересно для разработки новых стратегий лечения ОКС и ХКС.

Генотипирование пациентов с наличием КВП с последующей идентификацией ОНП VEGF позволит своевременно выделять группы пациентов с исходно повышенным риском развития кардиоваскулярной патологии и назначить превентивные методы лечения и мероприятия, предотвратить развитие острой кардиоваскулярной патологии в данной категории пациентов и снизить смертность от ССЗ.

Список литературы / References

1. Ahmed S., Ahmed A., Säleby J., Bouzina H., Lundgren J., Rådegran G. Elevated plasma tyrosine kinases VEGF-D and HER4 in heart failure patients decrease after heart transplantation in association with improved haemodynamics. *Heart Vessels*, 2020, Vol. 35, no. 6, pp. 786-799.
2. Al-Habboubi H.H., Sater M.S., Almawi A.W., Al-Khateeb G.M., Almawi W.Y. Contribution of VEGF polymorphisms to variation in VEGF serum levels in a healthy population. *Eur. Cytokine Netw.*, 2011, Vol. 22, no. 3, pp. 154-158.
3. Alfaddagh A., Martin S.S., Leucker T.M., Michos E.D., Blaha M.J., Lowenstein C.J., Jones S.R., Toth P.P. Inflammation and cardiovascular disease: from mechanisms to therapeutics. *Am. J. Prev. Cardiol.*, 2020, Vol. 4, pp. 100-130.
4. Artiach G., Sarajlic P., Bäck M. Inflammation and its resolution in coronary artery disease: a tightrope walk between omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Kardiol. Pol.*, 2020, Vol. 78, no. 2, pp. 93-95.
5. Berntsson J., Smith J.G., Johnson L.S.B., Söderholm M., Borné Y., Melander O., Orho-Melander M., Nilsson J., Engström G. Increased vascular endothelial growth factor D is associated with atrial fibrillation and ischaemic stroke. *Heart*, 2019, Vol. 105, pp. 553-558.
6. Borné Y., Gränsbo K., Nilsson J., Melander O., Orho-Melander M., Smith J.G., Engström G. Vascular endothelial growth factor D, pulmonary congestion, and incidence of heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2018, Vol. 71, pp. 580-582.
7. Carilho R., de Carvalho M., Swash M., Pinto S., Pinto A., Costa J. Vascular endothelial growth factor and amyotrophic lateral sclerosis: the interplay with exercise and noninvasive ventilation. *Muscle Nerve*, 2014, Vol. 49, no. 4, pp. 545-550.
8. Cervantes Gracia K., Llanas-Cornejo D., Husi H. CVD and oxidative stress. *J. Clin. Med.*, 2017, Vol. 6, no. 2, no. 1-22. doi: 10.3390/jcm6020022.
9. Choi S.H., Ruggiero D., Sorice R., Song C., Nutile T., Smith A.V., Concas M.P., Traglia M., Barbieri C., Ndiaye N.C., Stathopoulou M.G., Lagou V., Maestrale G.B., Sala C., Debette S., Kovacs P., Lind L., Lamont J., Fitzgerald P., Tönjes A., Gudnason V., Toniolo D., Pirastu M., Bellenguez C., Vasan R.S., Ingelsson E., Leutenegger A.L., Johnson A.D., de Stefano A.L., Visvikis-Siest S., Seshadri S., Ciullo M. Six Novel Loci Associated with circulating VEGF levels identified by a meta-analysis of genome-wide association studies. *PLoS Genet.*, 2016, Vol. 12, no. 2, e1005874. doi: 10.1371/journal.pgen.1005874.
10. Cui Q.T., Li Y., Duan C.H., Zhang W., Guo X.L. Further evidence for the contribution of the vascular endothelial growth factor gene in coronary artery disease susceptibility. *Gene*, 2013, Vol. 521, no. 2, pp. 217-221.
11. Davidsson P., Eketjäll S., Eriksson N., Walentinsson A., Becker R.C., Cavallin A., Bogstedt A., Collén A., Held C., James S., Siegbahn A., Stewart R., Storey R.F., White H., Wallentin L. Vascular endothelial growth

factor-D plasma levels and VEGFD genetic variants are independently associated with outcomes in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc. Res.*, 2023, Vol. 119, pp. 1596-1605.

12. Dong P.P. Association of vascular endothelial growth factor expression and polymorphisms with the risk of gestational diabetes mellitus. *J. Clin. Lab. Anal.*, 2019, Vol. 33, no. 2, e22686. doi: 10.1002/jcla.22686.

13. Eaton C.B., Gramling R., Parker D.R., Roberts M.B., Lu B., Ridker P.M. Prospective association of vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A) with coronary heart disease mortality in southeastern New England. *Atherosclerosis*, 2008, Vol. 200, no. 1, pp. 221-227.

14. Eržen B., Šilar M., Šabovič M. Stable phase post-MI patients have elevated VEGF levels correlated with inflammation markers, but not with atherosclerotic burden. *BMC Cardiovasc. Disord.*, 2014, Vol. 14, 166. doi: 10.1186/1471-2261-14-166.

15. Ghazizadeh H., Avan A., Fazilati M., Azimi-Nezhad M., Tayefi M., Ghasemi F., Mehramiz M., Moohebaty M., Ebrahimi M., Mirhafez S.R., Ferns G.A., Esmaeili H., Pasdar A., Ghayour-Mobarhan M. Association of rs6921438 A<G with serum vascular endothelial growth factor concentrations in patients with metabolic syndrome. *Gene*, 2018, Vol. 667, pp. 70-75.

16. Griffin H.R., Hall D.H., Topf A., Eden J., Stuart A.G., Parsons J., Peart I., Deanfield J.E., O'Sullivan J., Babu-Narayan S.V., Gatzoulis M.A., Bu'lock F.A., Bhattacharya S., Bentham J., Farrall M., Riveron J.G., Brook J.D., Burn J., Cordell H.J., Goodship J.A., Keavney B. Genetic variation in VEGF does not contribute significantly to the risk of congenital cardiovascular malformation. *PLoS ONE*, 2009, Vol. 4, no. 3, e4978. doi: 10.1371/journal.pone.0004978.

17. Gudjonsson A., Gudmundsdottir V., Axelsson G.T., Gudmundsson E.F., Jonsson B.G., Launer L.J., Lamb J.R., Jennings L.L., Aspelund T., Emilsson V., Gudnason V. A genome-wide association study of serum proteins reveals shared loci with common diseases. *Nat. Commun.*, 2022, Vol. 13, no. 1, 480. doi: 10.1038/s41467-021-27850-z.

18. Han X., Liu L., Niu J., Yang J., Zhang Z. Association between VEGF polymorphisms (936c/t, -460t/c and -634g/c) with haplotypes and coronary heart disease susceptibility. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 2015, Vol. 8, no. 1, pp. 922-927.

19. Howell W.M., Ali S., Rose-Zerilli M.J., Ye S. VEGF polymorphisms and severity of atherosclerosis. *J. Med. Genet.*, 2005, Vol. 42, no. 6, pp. 485-490.

20. Inoue M., Itoh H., Ueda M., Naruko T., Kojima A., Komatsu R., Doi K., Ogawa Y., Tamura N., Takaya K., Igaki T., Yamashita J., Chun T.H., Masatsugu K., Becker A.E., Nakao K. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in human coronary atherosclerotic lesions: possible pathophysiological significance of VEGF in progression of atherosclerosis. *Circulation*, 1998, Vol. 98, no. 20, pp. 2108-2116.

21. Kalayi Nia S., Ziaee S., Boroumand M.A., Sotudeh Anvari M., Pourgholi L., Jalali A. The impact of vascular endothelial growth factor +405 C/G polymorphism on long-term outcome and severity of coronary artery disease. *J. Clin. Lab. Anal.*, 2017, Vol. 31, no. 4, e22066. doi: 10.1002/jcla.22066.

22. Ku D.D., Zaleski J.K., Liu S., Brock T.A. Vascular endothelial growth factor induces EDRF-dependent relaxation in coronary arteries. *Am. J. Physiol.* 1993, Vol. 265, no. 2, pp. 586-592.

23. Leung D.W., Cachianes G., Kuang W.J., Goeddel D.V., Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science*, 1989, Vol. 246, no. 4935, pp. 1306-1309.

24. Li H., Kantoff P.W., Ma J., Stampfer M.J., George D.J. Prediagnostic plasma vascular endothelial growth factor levels and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2005, Vol. 14, no. 6, pp. 1557-1561.

25. Libby P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2006, Vol. 83, pp. 456-460.

26. Liu D., Song J., Ji X., Liu Z., Cong M., Hu B. Association of genetic polymorphisms on VEGFA and VEGFR2 with risk of coronary heart disease. *Medicine*, 2016, Vol. 95, no. 19, e3413. doi: 10.1097/MD.0000000000003413.

27. Ma W.Q., Wang Y., Han X.Q., Zhu Y, Liu N.F. Association of genetic polymorphisms in vascular endothelial growth factor with susceptibility to coronary artery disease: a meta-analysis. *BMC Med. Genet.*, 2018, Vol. 19, no. 1, 108. doi: 10.1186/s12881-018-0628-3.

28. Marks E.C.A., Wilkinson T.M., Frampton C.M., Skelton L., Pilbrow A.P., Yandle T.G., Pemberton C.J., Doughty R.N., Whalley G.A., Ellis C.J., Troughton R.W., Owen M.C., Pattinson N.R., Cameron V.A., Richards A.M., Giese S.P., Palmer B.R. Plasma levels of soluble VEGF receptor isoforms, circulating pterins and VEGF system SNPs as prognostic biomarkers in patients with acute coronary syndromes. *BMC Cardiovasc. Disord.*, 2018, Vol. 18, no. 1, 169. doi: 10.1186/s12872-018-0894-1.

29. Matsumoto K., Ema M. Roles of VEGF-A signalling in development, regeneration, and tumours. *J. Biochem.*, 2014, Vol. 156, no. 1, pp. 1-10.

30. Matsumoto T., Mugishima H. Signal transduction via vascular endothelial growth factor (VEGF) receptors and their roles in atherogenesis. *J. Atheroscler. Thromb.*, 2006, Vol. 13, no. 3, pp. 130-135.

31. Matsumoto K., Ema M. Roles of VEGF-A signalling in development, regeneration, and tumours. *J. Biochem.*, 2014, Vol. 156, no. 1, pp. 1-10.

32. McNamara K.P., Alzubaidi H., Jackson J.K. Cardiovascular disease as a leading cause of death: how are pharmacists getting involved? *J. Integr. Pharm. Res. Pract.*, 2019, Vol. 8, pp. 1-11.

33. Meier P., Gloekler S., Zbinden R., Beckh S., de Marchi S.F., Zbinden S., Wustmann K., Billinger M., Vogel R., Cook S., Wenaweser P., Togni M., Windecker S., Meier B., Seiler C. Beneficial effect of recruitable collaterals: a 10-year follow-up study in patients with stable coronary artery disease undergoing quantitative collateral measurements. *Circulation*, 2007, Vol. 116, no. 9, pp. 975-983.

34. Meng F, Jing X, Song G., Jie L., Shen F. Prox1 induces new lymphatic vessel formation and promotes nerve reconstruction in a mouse model of sciatic nerve crush injury. *J. Anat.*, 2020, Vol. 237, pp. 933-940.
35. Mountain D.J., Singh M., Singh K. Downregulation of VEGF-D expression by interleukin-1beta in cardiac microvascular endothelial cells is mediated by MAPKs and PKCalpha/beta1. *J. Cell. Physiol.*, 2008, Vol. 215, pp. 337-343.
36. Osadnik T., Strzelczyk J.K., Regula R., Bujak K., Fronczek M., Gonera M., Gawlita M., Wasilewski J., Lekston A., Kurek A., Gierlotka M., Trzeciak P., Hawranek M., Ostrowska Z., Wiczowski A., Poloński L., Gąsior M. The Relationships between polymorphisms in genes encoding the growth factors TGF-beta1, PDGFB, EGF, bFGF and VEGF-A and the restenosis process in patients with stable coronary artery disease treated with bare metal stent. *PLoS ONE*, 2016, Vol. 11, no. 3, e0150500. doi: 10.1371/journal.pone.
37. Palmer B.R., Paterson M.A., Frampton C.M., Pilbrow A.P., Skelton L., Pemberton C.J., Doughty R.N., Ellis C.J., Troughton R.W., Richards A.M., Cameron V.A. Vascular endothelial growth factor-A promoter polymorphisms, circulating VEGF-A and survival in acute coronary syndromes. *PLoS ONE*, 2021, Vol. 16, no. 7, e0254206. doi: 10.1371/journal.pone.
38. Pare-Brunet L., Glubb D., Evans P., Berenguer-Llargo A., Etheridge A.S., Skol A.D., di Rienzo A., Duan S., Gamazon E.R., Innocenti F. Discovery and functional assessment of gene variants in the vascular endothelial growth factor pathway. *Hum. Mutat.*, 2014, Vol. 35, no. 2, pp. 227-235.
39. Renner W., Kotschan S., Hoffmann C., Obermayer-Pietsch B., Pilger E. A common 936 C/T mutation in the gene for vascular endothelial growth factor is associated with vascular endothelial growth factor plasma levels. *J. Vasc. Res.*, 2000, Vol. 37, no. 6, pp. 443-448.
40. Sarajlic P., Artiach G., Larsson S., Bäck M. Dose-dependent risk reduction for myocardial infarction with eicosapentaenoic acid: a meta-analysis and meta-regression including STRENGTH trial. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 2021, Vol. 35, pp. 1079-1081.
41. Seyama K., Kumasaka T., Souma S., Sato T., Kurihara M., Mitani K., Tominaga S., Fukuchi Y. Vascular endothelial growth factor-D is increased in serum of patients with lymphangioleiomyomatosis. *Lymphat. Res. Biol.*, 2006, Vol. 4, no. 3, pp. 143-152.
42. Sun H.J., Wu Z.Y., Nie X.W., Bian J.S. Role of endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the link between inflammation and hydrogen sulfide. *Front. Pharmacol.*, 2020, Vol. 10, pp. 1568. doi:10.3389/fphar.2019.01568.
43. Säleby J., Bouzina H., Lundgren J., Rådegran G. Angiogenic and inflammatory biomarkers in the differentiation of pulmonary hypertension. *Scand. Cardiovasc. J.*, 2017, Vol. 51, pp. 261-270.
44. Säleby J., Bouzina H., Ahmed S., Lundgren J., Rådegran G. Plasma receptor tyrosine kinase RET in pulmonary arterial hypertension diagnosis and differentiation. *ERJ Open Res.*, 2019, Vol. 5, 00037-2019. doi: 10.1183/23120541.00037-2019
45. Watson C.J., Webb N.J., Bottomley M.J., Brenchley P.E. Identification of polymorphisms within the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene: correlation with variation in VEGF protein production. *Cytokine*, 2000, Vol. 12, no. 8, pp. 1232-1235.
46. Wang E., Wang Z., Liu S., Gu H., Gong D., Hua K., Nie Y., Wang J., Wang H., Gong J., Zhang Y.J., Zhang H., Liu R., Hu S., Zhang H. Polymorphisms of VEGF, TGFbeta1, TGFbetaR2 and conotruncal heart defects in a Chinese population. *Mol. Biol. Rep.*, 2014, Vol. 41, pp. 1763-1770.
47. Yadav B.K., Yadav R., Chang H., Choi K., Kim J.T., Park M.S., Kang H.G., Choo I., Ahn S.H., Oh D.S., Ha Y.S., Kim I., Seo M.-W., Shin B.-S. Genetic Polymorphisms rs699947, rs1570360, and rs3025039 on the VEGF Gene Are Correlated with Extracranial Internal Carotid Artery Stenosis and Ischemic Stroke. *Ann. Clin. Lab. Sci.*, 2017, Vol. 47, no. 2, pp. 144-155.
48. Yla-Herttuala S., Rissanen T.T., Vajanto I., Hartikainen J. Vascular endothelial growth factors: biology and current status of clinical applications in cardiovascular medicine. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007, Vol. 49, no. 10, pp. 1015-1026.
49. Zhao X., Meng L., Jiang J., Wu X. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Growth Factors*, 2018, Vol. 36, no. 3-4, pp. 153-163.
50. Zhao T., Zhao W., Meng W., Liu C., Chen Y., Bhattacharya S.K., Sun Y. Vascular endothelial growth factor-D mediates fibrogenic response in myofibroblasts. *Mol. Cell. Biochem.*, 2016, Vol. 413, pp. 127-135.

Авторы:

Гаффарова А.С. – ассистент кафедры внутренней медицины № 2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

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

Authors:

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

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

Белоглазов В.А. — д.м.н., заведующий кафедрой внутренней медицины № 2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Beloglazov V.A., PhD, MD (Medicine), Head, Department of Internal Medicine No.2, S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Агеева Е.С. — д.м.н., заведующая кафедрой биологии медицинской Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Ageyeva E.S., PhD, MD (Medicine), Head, Department of Biology, S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Доля Е.М. — к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины № 2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

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

Поступила 15.10.2025

Отправлена на доработку 17.10.2025

Принята к печати 10.11.2025

Received 15.10.2025

Revision received 17.10.2025

Accepted 10.11.2025

КЕРАТИНОЦИТЫ, НЕЙТРОФИЛЫ, IL-17 – «ТРИ КИТА» ПСОРИАТИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Мезенцева Е.А., Шишкова Ю.С., Нефедьева Ю.В.

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

Резюме. Цель обзора – анализ роли нейтрофилов и механизмов коммуникации «кератиноцит – нейтрофил» с участием IL-17 в иммунопатогенезе псориаза на основании опубликованных в открытых источниках научных данных. Псориаз – хроническое аутоиммунное заболевание с генетической предрасположенностью, характеризующееся аномальным взаимодействием эпидермальных и иммунных клеток. Кератиноциты под воздействием триггерных факторов выделяют алармины, антимикробные пептиды (LL-37), аутоантигены (LL-37–ДНК), секретируют цитокины (IL-1 β , IL-6, TNF α , G-CSF) и хемокины (CXCL1, CXCL2, CXCL8/IL-8), что не только способствует активации дендритных клеток кожи, продукции IL-23, дифференцировке Th17 и секреции IL-17, но и привлекает в кожу нейтрофилы. В периферической крови больных псориазом наряду с увеличением абсолютного количества нейтрофилов, коррелирующим с тяжестью заболевания, происходит аккумуляция активированных гранулоцитов низкой плотности и стареющих нейтрофилов с повышенной способностью формировать нейтрофильные внеклеточные ловушки (NET) и мигрировать в пораженную кожу; повышается уровень циркулирующих NET/нетозных клеток. В коже нейтрофилы реализуют свой провоспалительный потенциал через дегрануляцию, образование IL-1 α , IL-1 β , IL-6, активные формы кислорода и нетоз, во время которого происходит дополнительная экстернализация аутоантигенов. Кроме того, нейтрофилы являются «поставщиками» IL-17 в эпидермис. Ключевым в патогенезе псориаза считается IL-17A, однако IL-17F и IL-17C также способствуют развитию и усилению псориатического воспаления. IL-17 через IL-17RA-сигналинг в кератиноцитах усиливает продукцию ими нейтрофил-активирующих антимикробных пептидов (S100A7), хемокинов (CXCL8), цитокинов (IL-1 β , IL-6, G-CSF), которые могут с помощью экзосом передаваться от клеток эпидермиса нейтрофилам и индуцировать в них экспрессию провоспалительных IL-6, IL-8, TNF α , а также нетоз, во время которого возможно высвобождение IL-17. Посредством NET нейтрофилы эпидермиса способны стимулировать в кератиноцитах экспрессию TLR4, продукцию IL-36 γ , CXCL8, CXCL1 и липокалина-2, усиливающих активацию и приток новой порции нейтрофилов в кожу с формированием «петли аутовоспаления». NET также индуцируют синтез β -дефензина-2 в клетках эпидермиса, что снижает вероятность развития инфекций в участках пораженной кожи. Таким образом, при псориазе результатом взаимоотношений кератиноцитов и нейтрофилов при участии IL-17 является формирование «порочного круга» воспаления. IL-17 также способствует развитию характерных для псориаза

Адрес для переписки:

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

Address for correspondence:

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

Образец цитирования:

Е.А. Мезенцева, Ю.С. Шишкова, Ю.В. Нефедьева
«Кератиноциты, нейтрофилы, IL-17 – «три кита»
псориатического воспаления» // Медицинская
иммунология, 2026. Т. 28, № 2. С. 289-308.
doi: 10.15789/1563-0625-KNI-3357

© Мезенцева Е.А. и соавт., 2026

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

E.A. Mezentsseva, Yu.S. Shishkova, Yu.V. Nefedyeva
“Keratinocytes, neutrophils, IL-17 – the “three pillars”
of psoriatic inflammation”, *Medical Immunology (Russia)/
Meditsinskaya Immunologiya*, 2026, Vol. 28, no. 2,
pp. 289-308.
doi: 10.15789/1563-0625-KNI-3357

© Mezentsseva E.A. et al., 2026

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

DOI: 10.15789/1563-0625-KNI-3357

нарушений дифференцировки кератиноцитов и их гиперпролиферации, что, как показано на модели Данио-рерио, может быть обусловлено нарушением цитонем-опосредованных взаимодействий между клетками разных слоев эпидермиса. Имеющиеся на сегодняшний день экспериментальные и клинические данные и дальнейшее исследование системы «кератиноцит – нейтрофил – IL-17» могут стать основой для выбора новых диагностических и прогностических биомаркеров и разработки новых терапевтических подходов при псориазе.

Ключевые слова: псориаз, иммунопатогенез псориаза, псориатическое воспаление, нейтрофилы, кератиноциты, эпидермис, IL-17, провоспалительные цитокины, нейтрофильные внеклеточные ловушки, нетоз, экзосомы, цитонемы

KERATINOCYTES, NEUTROPHILS, IL-17 – THE “THREE PILLARS” OF PSORIATIC INFLAMMATION

Mezentseva E.A., Shishkova Yu.S., Nefedyeva Yu.V.

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Abstract. The aim of this review is to analyze the role of neutrophils and the mechanisms of “keratinocyte–neutrophil” communication involving IL-17 in the immunopathogenesis of psoriasis based on published scientific data. Psoriasis is a chronic autoimmune disease, characterized by abnormal interactions between epidermal and immune cells. Keratinocytes, when exposed to trigger factors, release alarmins, antimicrobial peptides, autoantigens, cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF α , G-CSF), chemokines (CXCL1, CXCL2, CXCL8), which promote the activation of skin dendritic cells, IL-23 production, Th17 differentiation, IL-17 secretion, and attract neutrophils to the skin. In the peripheral blood of patients with psoriasis, along with an increase in the absolute neutrophil count, there is an accumulation of activated low-density granulocytes and aged neutrophils with an increased ability to form neutrophil extracellular traps (NETs) and migrate into affected skin; the level of circulating NETs also increases. In the skin, neutrophils realize their proinflammatory potential through degranulation, the formation of IL-1 α , IL-1 β , IL-6, reactive oxygen species, and NETosis, during which additional externalization of autoantigens occurs. Furthermore, neutrophils “suppliers” of IL-17 to the epidermis. IL-17, via IL-17RA signaling in keratinocytes, enhances the production of neutrophil-activating antimicrobial peptides (S100A7), chemokines (CXCL8), cytokines (IL-1 β , IL-6, G-CSF). These cytokines can be transferred from keratinocytes to neutrophils via exosomes and induce the expression of IL-6, IL-8, TNF α , as well as NETosis, which can lead to the release of IL-17. Through NETs, epidermal neutrophils can stimulate TLR4 expression in keratinocytes and the production of IL-36 γ , CXCL8, CXCL1, lipocalin-2, which enhance the activation and recruitment of new neutrophils into the skin. NETs also induce the synthesis of β -defensin-2 in keratinocytes, which reduces the likelihood of developing infections in affected skin areas. Thus, in psoriasis, the interaction keratinocytes–neutrophils with the participation of IL-17 results in the formation of a “vicious circle” of inflammation. IL-17 also promotes keratinocyte hyperproliferation and impaired differentiation, which, as shown in the zebrafish model, may be due to disruption of cytone-mediated interactions between cells of different epidermal layers. The experimental and clinical data available to date and further study of the “keratinocyte–neutrophil–IL-17” system can form the basis for the selection of new diagnostic and prognostic biomarkers and the development of new therapeutic approaches for psoriasis.

Keywords: psoriasis, immunopathogenesis of psoriasis, psoriatic inflammation, neutrophils, keratinocytes, epidermis, IL-17, proinflammatory cytokines, neutrophil extracellular traps, NETosis, exosomes, cytonemes

Введение

Псориаз – хроническое иммуноопосредованное заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, с частыми патологическими из-

менениями опорно-двигательного аппарата [10, 14]. Классической основой иммунопатогенеза псориаза считается ось IL-23/IL-17A: под воздействием IL-23, вырабатываемого активированными дермальными дендритными клетками (ДК), происходит дифференцировка, миграция в дерму и активация Т-хелперов 17 (Th17) и цитотоксических Т-лимфоцитов 17 (Tc17), продукция ими IL-17A, IL-21, IL-22 и других цитокинов, которые

усиливают синтез и секрецию ряда хемокинов и провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, IL-17 и др.), способствуют гиперпролиферации и нарушению дифференцировки кератиноцитов [11, 13, 32, 62, 64]. В последние годы эта «линейная» патогенетическая модель подвергается пересмотру и уточнению: стало очевидно, что (1) существуют иммунные клетки, которые вырабатывают IL-17A независимо от IL-23; (2) гомологи IL-17A могут оказывать синергетическое биологическое воздействие; (3) блокада только IL-17A клинически менее эффективна по сравнению с ингибированием нескольких гомологов [20]. На сегодняшний день в качестве источника IL-17 в псориазической коже рассматриваются не только Th17 и Tc17, но и $\gamma\delta$ T-клетки, инвариантные натуральные киллерные T-клетки (iNKT-клетки), ассоциированные со слизистой оболочкой инвариантные T-клетки (MAIT-клетки), врожденные лимфоидные клетки 3-го типа (ILC3), тучные клетки, а также нейтрофильные гранулоциты [14, 19, 56]. Ключевыми гистологическими признаками псориазических кожных поражений являются гиперплазия эпидермиса с удлинением и расширением эпидермальных отростков (выростов, гребней) и его инфильтрация нейтрофилами с образованием спонгиозных пустул Когея в шиповатом слое и микроабсцессов Мунро в роговом слое [11, 14, 32, 39]. Двустороннее взаимодействие нейтрофил-кератиноцит рассматривается как ключевое звено в патогенезе псориаза [46].

Цель обзора – проанализировать роль нейтрофилов и механизмов коммуникации «кератиноцит – нейтрофил» с участием IL-17 в иммунопатогенезе псориаза на основании опубликованных в открытых источниках научных данных.

Нейтрофилы при псориазе

Нейтрофилы при псориазе участвуют в инициации развития заболевания и на ранних стадиях прогрессирования псориазического воспаления [68], на начальных этапах формирования псориазической бляшки проникая в дерму, а затем мигрируя в эпидермис [24, 43]. В ранних (свежих) элементах кожной сыпи и участках кожи, прилегающих к активным поражениям, выявляется интенсивная инфильтрация CD15⁺ нейтрофилами [17, 68]. Хронические очаги также инфильтрированы CD15⁺CD10⁺ и CD15⁺CD10⁻ нейтрофилами [60, 68].

Ключевые изменения количественных и функциональных параметров нейтрофилов периферической крови и пораженной кожи при псориазе и его моделях, детектированные разными группами исследователей, представлены в таблице 1.

В 2015 году в исследовании Naik H.V. и соавт. было показано, что в периферической крови пациентов с псориазом значительно повышается абсолютное количество нейтрофилов (фенотип

CD3⁺CD19⁻CD15⁺SSC^{hi}), а также процент нейтрофилов с активированным фенотипом, характеризующимся снижением поверхностной экспрессии CD16 (рецептор Fc γ RIII) и CD62L (L-селектин), двух мембраносвязанных молекул, ферментативно отщепляющихся при активации лейкоцитов [54]. Кроме того, в сыворотке крови больных псориазом детектировалось увеличение концентрации циркулирующих нейтрофильных биомаркеров: MPO (миелопероксидаза), NE (нейтрофильная эластаза), белкового комплекса S100A8/A9, и цитокинов IL-17, IL-6, TNF α , GM-CSF. При этом с тяжестью псориаза, оцененной по индексу PASI (индекс оценки тяжести и распространенности псориаза), коррелировали два показателя: абсолютное количество нейтрофилов и уровень комплекса S100A8/A9, причем последний демонстрировал корреляцию с выраженностью не только кожных проявлений, но и сосудистого воспаления [54]. S100A8 (кальгранулин А или MRP-8) и S100A9 (кальгранулин В или MRP-14) являются кальций-связывающими белками, которые конститутивно экспрессируются нейтрофилами, составляя примерно 30-60% всех цитозольных белков, и преимущественно образуют гетеродимерный белковый комплекс S100A8/A9 (кальпротектин), который, выделяясь во внеклеточное пространство, выполняет функцию DAMP (danger-associated molecular patterns; ассоциированные с опасностью молекулярные паттерны), активно участвует в воспалительном процессе, стимулируя секрецию провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF α и IL-1 β), выработку активных форм кислорода (АФК), способствуя миграции фагоцитов [41, 69].

Нейтрофилы представляют собой фенотипически гетерогенный пул клеток с высокой пластичностью, морфологической и функциональной вариабельностью [1, 4, 5, 9, 30, 31, 80]. В периферической крови человека встречаются нейтрофилы/гранулоциты низкой плотности (low density neutrophils, LDN/low density granulocytes, LDG), которые, в отличие от обычных полиморфноядерных нейтрофилов (polymorphonuclear neutrophils, PMN) или гранулоцитов нормальной плотности (normal-density granulocytes, NDG), оседающих при разделении по градиенту плотности вместе с эритроцитами, локализуются во фракции мононуклеарных клеток периферической крови (peripheral blood mononuclear cell, PBMC) [21]. В свою очередь, хотя LDG (LDN) демонстрируют нейтрофилоподобную морфологию и экспрессируют CD66b (один из специфических маркеров гранулоцитов), их фенотип, статус созревания/активации, а также функция могут быть весьма гетерогенными [33, 61]. Так, было показано, что при системной красной волчанке (СКВ) LDG обладают мощным провоспалительным потенциалом и повышенной способностью

ТАБЛИЦА 1. ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НЕЙТРОФИЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА ПРИ ПСОРИАЗЕ И В ЕГО МОДЕЛЯХ, ДЕТЕКТИРОВАННЫЕ РАЗНЫМИ ГРУППАМИ ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ (В ХРОНОЛОГИЧЕСКОМ ПОРЯДКЕ)

TABLE 1. CHANGES IN NEUTROPHIL HOMEOSTASIS PARAMETERS IN PSORIASIS AND ITS MODELS, DETECTED BY DIFFERENT RESEARCH GROUPS (IN CHRONOLOGICAL ORDER)

Объект исследования (объем выборки) Research object (sample size)	Детектированные изменения Detected changes	Год, источник Year, source
Нейтрофилы периферической крови Peripheral blood neutrophils		
Пациенты с псориазом (n = 15) Patients with psoriasis (n = 15)	Увеличение процентного числа LDG с повышенной способностью к спонтанному нетозу Elevation percentage number of LDG with increased spontaneous NETosis capacity	2011 [45]
Пациенты с псориазом (n = 60) Patients with psoriasis (n = 60)	Повышение абсолютного количества нейтрофилов, коррелирующего с индексом PASI ($\beta = 0,24$; $p = 0,03$) Increase in absolute neutrophil count, associating with the PASI ($\beta = 0.24$; $p = 0.03$)	2015 [54]
	Значительное повышение процентного числа нейтрофилов с активированным фенотипом Significant increase in frequencies neutrophils with activated phenotype	
	Повышение уровня нейтрофильного биомаркера S100A8/A9, коррелирующего с индексом PASI ($\beta = 0,53$; $p = 0,02$); MPO, NE Increase level of the neutrophil biomarker S100A8/A9, associating with the PASI ($\beta = 0.53$; $p = 0.02$); MPO, NE	
Пациенты с псориазом (n = 48) Patients with psoriasis (n = 48)	Повышение процента подвергшихся нетозу нейтрофилов (нетозных клеток), положительное коррелирующее с индексом PASI (коэффициент корреляции 0,604; $p < 0,001$) An increase in the percentage of NETotic cells positively correlated with the PASI index (correlation coefficient 0.604; $p < 0.001$)	2016 [34]
Пациенты с псориазом (n = 20) Patients with psoriasis (n = 20)	Значительное повышение сывороточного уровня NET (комплексов MPO-ДНК) в сочетании с преактивированным состоянием циркулирующих нейтрофилов Significant increased serum NET (MPO-DNA complexes) levels in combination with a pre-activated state of circulating neutrophils	2019 [66]
Пациенты с псориазом (n = 81) Patients with psoriasis (n = 81)	Увеличение абсолютного количества активированных LDG с повышенной способностью к спонтанному нетозу, коррелирующего с индексом PASI ($\beta = 0,28$; $p = 0,01$) Elevation absolute number of activated LDGs with increased spontaneous NETosis capacity, associating with the PASI ($\beta = 0.28$; $p = 0.01$)	2019 [72]
	Корреляция количества LDG с наличием некальцифицированных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях ($\beta = 0,18$; $p = 0,005$) Association of LDGs count with the presence of noncalcified atherosclerotic plaques in coronary arteries ($\beta = 0.18$; $p = 0.005$)	
	Увеличение абсолютного количества NDG Elevation absolute number of NDGs	

Таблица 1 (продолжение)
Table 1 (continued)

Объект исследования (объем выборки) Research object (sample size)	Детектированные изменения Detected changes	Год, источник Year, source
Пациенты с псориазом (n = 70) Patients with psoriasis (n = 70)	<p>Увеличение абсолютного количества зрелых активированных LDG с повышенной способностью к спонтанному нетозу и усиленным хемотаксическим ответом в отношении экстрактов из биоптатов пораженной псориазом кожи Elevation absolute number of mature activated LDGs with increased spontaneous NETosis capacity and enhanced chemotactic response to extracts from biopsies of lesional psoriasis skin</p>	2020 [70]
Пациенты с псориазом (n = 35) Patients with psoriasis (n = 35)	<p>Увеличение абсолютного количества активированных стареющих CD10⁻CD16^{low}CD11b^{low} нейтрофилов с низкой способностью к фагоцитозу, индуцирующей NET-опосредованную экспрессию IL-17 Т-клетками Elevation absolute number of activated aged CD10⁻CD16^{low}CD11b^{low} neutrophils with lowest phagocytic capacity, inducing NET-mediated IL-17 expression by CD4⁺T cells</p> <p>Повышение абсолютного количества зрелых CD10⁺CD16⁺CD11b⁺ нейтрофилов Increase in absolute number of mature CD10⁺CD16⁺CD11b⁺ neutrophils</p> <p>Повышение абсолютного количества CD10⁻CD16⁻CD11b⁻ миелоцитов Increase in the absolute number of CD10⁻CD16⁻CD11b⁻ myelocytes</p>	2021 [60]
Пациенты с псориазом (n = 36) Patients with psoriasis (n = 36)	<p>Увеличение процента и абсолютного количества нейтрофилов, положительно коррелирующего с индексом PASI (r = 0,477; p = 0,003) Increase in the percentage and absolute number of neutrophils, positively correlated with the PASI (r = 0.477; p = 0.003)</p> <p>Повышенная экспрессия белка и мРНК IL-17 в нейтрофилах Increased expression of IL-17 protein and mRNA in neutrophils</p> <p>Способность нейтрофилов индуцировать продукцию CXCL5, CXCL8, IL-1β, IL-6 и S100A7, кератиноцитами IL-17A-зависимым способом The ability of neutrophils to induce the production of CXCL5, CXCL8, IL-1β, IL-6, and S100A7 by keratinocytes in an IL-17A-dependent manner</p> <p>Усиление миграционной способности нейтрофилов и поверхностной экспрессии интегрин-ассоциированного белка CD66b Increased neutrophil migration capacity and surface expression of the integrin-associated protein CD66b</p>	2022 [46]
Нейтрофилы пораженной кожи Neutrophils of skin lesions		
Пациенты с псориазом (n = 12) Patients with psoriasis (n = 12)	<p>Увеличение общего числа нейтрофилов в псориазных бляшках Increased total neutrophil count in psoriatic plaques</p> <p>Значительное повышение количества нейтрофилов, содержащих IL-17, в кожных псориазных очагах A significant increase in the number of IL-17-containing neutrophils in psoriatic lesions</p> <p>Высвобождение IL-17 из IL-17⁺ нейтрофилов псориазных бляшек в процессе формирования NET IL-17 release from IL-17⁺ neutrophils in psoriatic plaques during NET formation</p>	2011 [45]

Таблица 1 (продолжение)
Table 1 (continued)

Объект исследования (объем выборки) Research object (sample size)	Детектированные изменения Detected changes	Год, источник Year, source
<p>Здоровые добровольцы с LTB4-апликация-индуцированным псориазоподобным поражением кожи (модель псориаза) (n = 10) Healthy volunteers with LTB4-induced psoriasis-like skin lesions (psoriasis model) (n = 10)</p>	<p>Приток нейтрофилов с максимальным накоплением и формированием микроабсцессов в эпидермисе через 24 часа после аппликации LTB4 на кожу Neutrophil influx with maximum accumulation and formation of microabscesses in the epidermis 24 hours after LTB4 application to skin</p>	2014 [40]
	<p>Экспрессия нейтрофилами воспаленной кожи RORγt, белка и мРНК IL-17 Expression of RORγt, IL-17 protein and mRNA by neutrophils from inflamed skin</p>	
	<p>Формирование эпидермальными нейтрофилами NET в зоне воспаления Formation of NET by epidermal neutrophils in the area of inflammation</p>	
	<p>Способность нейтрофилов высвобождать IL-17 посредством формирования NET The ability of neutrophils to release IL-17 via NET formation</p>	
<p>Здоровые добровольцы с тейп-стриппинг-индуцированным псориазоподобным поражением кожи (модель псориаза) (n = 10) Healthy volunteers with tape-stripping induced psoriasis-like skin lesions (psoriasis model) (n = 10)</p>	<p>Пиковая аккумуляция нейтрофилов в дерме со спорадической инфильтрацией эпидермиса через 16 часов после тейп-стриппинга Peak accumulation of neutrophils in the dermis with sporadic infiltration of the epidermis 16 hours after tape-stripping</p>	
	<p>Экспрессия нейтрофилами воспаленной кожи RORγt и IL-17 Expression of RORγt and IL-17 by neutrophils from inflamed skin</p>	
<p>Пациенты с псориазом (n = 100) Patients with psoriasis (n = 100)</p>	<p>Численное преобладание эпидермальных нейтрофилов в активных псориатических бляшках как IL-17-содержащих клеток при отсутствии в них мРНК IL-17A Numerical predominance of epidermal neutrophils in active psoriatic lesions as IL-17-containing cells in the absence of IL-17A mRNA</p>	2015 [58]
	<p>Практически полный клиренс эпидермальных IL-17⁺ нейтрофилов с одновременным значительным улучшением гистологической картины эпидермиса и снижением экспрессии кератиноцит-продуцируемых CXCL1 и CXCL8 через 2 недели после однократной инфузии секукинумаба Almost complete clearance of epidermal IL-17⁺ neutrophils with a simultaneous significant improvement in the histological picture of the epidermis and a decrease in the expression of keratinocyte-produced CXCL1 and CXCL8 2 weeks after a single infusion of secukinumab</p>	
<p>Пациенты с псориазом (n = 20) Patients with psoriasis (n = 20)</p>	<p>Высокая частота присутствия NET/нетозных клеток преимущественно в эпидермисе псориатических бляшек в сочетании с выраженной экспрессией псориаз-специфического антимикробного пептида HBD-2 High frequency of NETs/NETotic cells presence predominantly in the epidermis of psoriatic plaques in combination with strong expression of psoriasis-specific antimicrobial peptide HBD-2</p>	2016 [34]

Таблица 1 (окончание)
Table 1 (continued)

Объект исследования (объем выборки) Research object (sample size)	Детектированные изменения Detected changes	Год, источник Year, source
Пациенты с псориазом (n = 25) Patients with psoriasis (n = 25)	Присутствие в эпидермисе и дерме пораженной псориазом кожи значительной доли нейтрофилов, продуцирующих IL-17 (IL-17⁺ нейтрофилов) The presence in the psoriatic skin epidermis and dermis of a substantial proportion of neutrophils producing IL-17 (IL-17 ⁺ neutrophils)	2017 [27]
Мыши с имиквимод-индуцированным псориазоподобным поражением кожи (модель псориаза) Mice with imiquimod-induced psoriasis-like skin lesions (psoriasis model)	Снижение/отсутствие инфильтрации нейтрофилами кожных очагов с одновременным значительным уменьшением в них признаков воспаления и морфологических проявлений, характерных для псориаза, у животных с делецией IL-17RA на кератиноцитах Reduction/ absent neutrophil infiltration of skin lesions with a simultaneous significant reduction in signs of inflammation and morphological manifestations characteristic of psoriasis in animals with IL-17RA deletion on keratinocytes	2019 [52]
Мыши с имиквимод-индуцированным псориазоподобным поражением кожи (модель псориаза) (n = 6) Mice with imiquimod-induced psoriasis-like skin lesions (psoriasis model) (n = 6)	Присутствие NET в очагах кожного поражения Presence of NETs in skin lesions Снижение выраженности гистологических изменений, воспалительной инфильтрации, экспрессии LCN2, IL-36γ, IL-17A, CXCL1, CCL20 в очагах пораженной кожи при подавлении нетоза или при деградации NET Reduction in the severity of histological changes, inflammatory infiltration, and expression of LCN2, IL-36γ, IL-17A, CXCL1, and CCL20 in skin lesions with suppression of NET formation or NET degradation	2019 [66]
Пациенты с псориазом (n = 6) Patients with psoriasis (n = 6)	Гетерогенность нейтрофилов кожных псориазных очагов при иммуноокрашивании на NE и SLPI с преобладанием в эпидермисе NE⁺SLPI⁺ нейтрофилов, в более глубоких слоях кожи – NE⁺ нейтрофилов Heterogeneity of neutrophils in skin psoriatic lesions when immunostaining for NE and SLPI with a predominance of NE ⁺ SLPI ⁺ neutrophils in the epidermis and NE ⁺ neutrophils in the deeper layers of the skin	2020 [70]
Пациенты с псориазом (n = 6) Patients with psoriasis (n = 6)	Инфильтрация кожных псориазных очагов зрелыми CD15⁺CD10⁺ нейтрофилами и более многочисленными стареющими CD15⁺CD10⁻ нейтрофилами Infiltration of psoriatic skin lesions by mature CD15 ⁺ CD10 ⁺ neutrophils and more prominent aged CD15 ⁺ CD10 ⁻ neutrophils Расположение в псориазных бляшках CD10⁺ и CD10⁻ нейтрофилов на расстоянии менее 50 мкм от Т-лимфоцитов с более близким «соседством» зрелых CD10⁺ нейтрофилов с CD4⁺ и CD8⁺Т-клетками по сравнению со стареющими CD10⁻ нейтрофилами In psoriatic lesions, CD10 ⁺ and CD10 ⁻ neutrophils are located at a distance of less than 50 microns from T lymphocytes, with mature CD10 ⁺ neutrophils being in closer to CD4 ⁺ and CD8 ⁺ T cells compared to aged CD10 ⁻ neutrophils	2021 [60]
Пациенты с псориазом (n = 8) Patients with psoriasis (n = 8)	Положительное иммуногистохимическое окрашивание нейтрофилов абсцессов Мунро на белок IL-17A в отсутствие мРНК IL-17A Positive immunohistochemical staining of neutrophils from Munro abscesses for IL-17A protein in the absence of IL-17A mRNA	2021 [73]

образовывать нейтрофильные внеклеточные ловушки (neutrophil extracellular traps, NET) с экстернализацией бактерицидных, иммуностимулирующих белков и аутоантигенов, включая LL-37 (кателицидин), IL-17 и двухцепочечную ДНК, и через нетоз уничтожать эндотелиальные клетки и стимулировать синтез $IFN\alpha$ плазмацитоидными ДК (пДК) [74].

В 2011 году Lin A.M. и соавт. было установлено, что в крови пациентов с псориазом увеличивается количество LDG ($34,6\pm 5,1\%$ против $11,0\pm 2,0\%$ в группе контроля, $p < 0,01$), обладающих повышенной способностью к спонтанному (без какой-либо стимуляции) формированию NET [45].

Похожие результаты были получены Teague H.L. и соавт. в 2019 году [72]. Они установили, что при псориазе в периферической крови увеличивается число как LDG, так и NDG в 1,3 и 2,0 раза соответственно, при этом только количество LDG коррелирует с тяжестью заболевания, оцененной с помощью PASI, что, по мнению авторов, делает LDG потенциальной мишенью для лечения псориаза. При сравнении экспрессии маркеров CD15, CD16, CD11b и CD62L на мембране LDG у пациентов с псориазом и у здоровых лиц значимых отличий выявлено не было. Однако наблюдалось значительное увеличение поверхностной экспрессии CD15 с параллельным снижением экспрессии CD62L на псориазных LDG по сравнению с псориазическими NDG. Повышенный шеддинг CD62L, как предположили авторы, может свидетельствовать о более активированном статусе LDG по сравнению с NDG при псориазе, что затем было подтверждено детекцией в LDG увеличения экспрессии ряда генов, участвующих в активации клеток. У LDG больных псориазом наблюдалась повышенная экспрессия генов, кодирующих молекулы адгезии (ICAM2, ITGAM, ITGAL) и гранулярные белки, и большее количество электроплотных первичных гранул по сравнению с NDG. Авторы также определили, что при псориазе LDG, обладающие повышенной склонностью к нетозу, и их NET могут оказывать цитотоксическое действие на эндотелиоциты и способствовать развитию раннего атеросклеротического поражения коронарных сосудов, образуя агрегаты с тромбоцитами, которые, в свою очередь, вероятно, способны стимулировать LDG-опосредованный нетоз [72].

В 2020 году группой ученых из Польши и Франции было показано, что не только для нейтрофилов периферической крови, но и нейтрофилов кожи пациентов с псориазом характерна фенотипическая и функциональная неоднородность [70]. Авторы установили, что нейтрофилы, инфильтрирующие кожные псориазные очаги, различаются по характеру окрашивания с помощью флуоресцирующих моноклональных ан-

тител (MAT) на NE (компонент первичных гранул нейтрофилов) и SLPI (секреторный ингибитор лейкоцитарной протеазы – компонент вторичных гранул нейтрофилов). При этом в эпидермисе преобладают NE^+SLPI^+ нейтрофилы, в то время как в более глубоких слоях кожи в основном встречаются NE^+ нейтрофилы [70].

В крови у обследованных больных псориазом количество LDG в ПБМС было в среднем в 5 раз выше, чем у здоровых лиц [70]. При этом большинство псориазных LDG имели сегментированные ядра; демонстрировали отсутствие значимых изменений экспрессии поверхностных молекул CD10 (маркер зрелости нейтрофилов) и CD11b (альфа-субъединица интегрина $\alpha M\beta 2$) при значительном увеличении экспрессии CD15 и CD66b с параллельным снижением экспрессии CD62L по сравнению с PMN, что, как отметили авторы, соответствует фенотипу зрелых и до определенной степени активированных нейтрофилов. Кроме того, LDG обладали более высокой способностью к спонтанному нетозу, что в совокупности соотносится с данными, полученными группой Teague H.L. [72].

При выявлении NE и SLPI после пермеабиллизации клеток LDG демонстрировали гораздо более выраженное внутриклеточное окрашивание на NE и меньшее на SLPI по сравнению с PMN, хотя ни по количеству белка NE, ни по активности NE LDG от PMN заметно не отличались [70]. При этом если у PMN зоны окрашивания NE и SLPI в основном соответствовали гранулам, то LDG демонстрировали более диффузное цитоплазматическое окрашивание на NE. По мнению авторов, выявленные отличия могут свидетельствовать о частичном высвобождении NE из первичных гранул при ограниченной мобилизации SLPI из вторичных гранул и, как следствие, о менее эффективном контроле SLPI над активностью NE в LDG [70], что, учитывая участие NE в процессе нетоза, при котором она выходит из гранул в цитозоль и мигрирует в ядро клетки [3], соотносится с повышенной склонностью LDG к спонтанному формированию NET [70]. При этом авторы отметили важную деталь: если транслокация NE в цитоплазму нейтрофилов обычно случается в ответ на активацию, у LDG «утечка» NE из гранул происходит в стабильном состоянии, что напоминает переход NE в цитозоль у стареющих нейтрофилов (aged neutrophils) [70], использующих NE для расщепления гасдермина D и ускорения гибели клетки [38].

Хемотаксический анализ *in vitro* показало, что псориазные LDG обладают повышенной миграционной активностью в отношении экстрактов, выделенных из биоптатов пораженной псориазом кожи, и гораздо слабее реагируют на хемоаттрактанты fMLP и CXCL1 по сравнению с PMN, которые значительно активнее мигрируют

в сторону fMLP и CXCL1. Основываясь на полученных данных, авторы предположили, что обе популяции нейтрофилов (LDG и PMN), скорее всего, попадают в воспаленную кожу, но, возможно, локализуются в разных ее участках из-за отличий в миграционных реакциях, что согласуется с распределением нейтрофилов, по-разному окрашивающихся на NE и/или SLPI, по различным кожным нишам [70].

По совокупности результатов авторы предложили модель, согласно которой цитозольная NE, не полностью подавляемая SLPI, приводит к отличиям в функциональном и миграционном поведении LDG по сравнению с PMN. Их способность по-разному реагировать на хемотаксические сигналы влияет на распределение этих клеток в коже. Характерная для LDG «манера» чрезмерно отвечать на кожные раздражители, в частности усиленным высвобождением NET, приводит к патологическим изменениям в коже при псориазе [70].

Изучению гетерогенности фенотипа и функциональных свойств нейтрофилов периферической крови и кожи пациентов с псориазом также было посвящено исследование ученых из Нидерландов и Германии 2021 года [60]. Авторы установили, что в крови у больных псориазом повышено общее число нейтрофилов, как зрелых (CD10⁺), так и незрелых (CD10⁻), по сравнению со здоровыми донорами. При этом CD10⁺ нейтрофилы демонстрировали высокую однородность: более 99% клеток этой фракции составили зрелые CD10⁺CD16⁺CD11b⁺ нейтрофилы. Во фракции CD10⁻ нейтрофилов, как у пациентов с псориазом, так и у здоровых лиц, было выявлено 4 субпопуляции: CD10⁻CD16⁻CD11b⁻ миелоциты, CD10⁻CD16⁻CD11b^{low} метамиелоциты, CD10⁻CD16⁺CD11b⁺ палочкоядерные нейтрофилы и CD10⁻CD16^{low}CD11b^{low} нейтрофилы. У больных псориазом по сравнению с группой контроля было больше миелоцитов и в 3 раза больше CD10⁻CD16^{low}CD11b^{low} нейтрофилов, имеющих гиперсегментированное ядро и по морфологии напоминающих стареющие нейтрофилы, но при этом, что интересно, не экспрессирующих маркер зрелости CD10. Кроме того, CD10⁻CD16^{low}CD11b^{low} нейтрофилы демонстрировали снижение экспрессии CD62L, CD182 (CXCR2), CD14 и CD66b и повышение экспрессии CD184 (CXCR4) по сравнению со зрелыми CD10⁺CD16⁺CD11b⁺ нейтрофилами; имели самую низкую выживаемость из всех субпопуляций, что было расценено как дополнительное подтверждение их стареющего статуса [60].

По мнению авторов, накопление в кровотоке при псориазе как зрелых, так и стареющих нейтрофилов, может указывать на быстрый клеточный оборот, ускорение процесса старения и/или задержку клиренса стареющих клеток [60].

Одним из ключевых механизмов, регулирующих гомеостаз нейтрофилов, является система IL-23/IL-17/G-CSF: в физиологических условиях стареющие нейтрофилы, мигрирующие в периферические ткани, подвергаются апоптозу и фагоцитируются тканевыми макрофагами и ДК, что подавляет транскрипцию в них IL-23 – цитокина, который усиливает гранулопоэз, стимулируя выработку IL-17, который, в свою очередь, индуцирует выработку G-CSF (основного фактора гранулопоэза) стромальными клетками костного мозга (КМ); в итоге ингибирование оси IL-23/IL-17/G-CSF сдерживает гранулопоэз [25, 30]. Псориаз, для которого, как было отмечено выше, ось IL-23/IL-17 является важным патогенетическим звеном, характеризуется гиперпродукцией этих цитокинов, что, возможно, может приводить к усиленному образованию нейтрофилов в КМ. При хроническом воспалении, характерном для псориаза, убыстренный переход незрелых нейтрофилов в зрелые, выход этих клеток из КМ с аккумуляцией в циркуляции, вероятно, также может происходить через механизм, аналогичный экстренному гранулопоэзу [60]. Экстренный гранулопоэз (emergency granulopoiesis) – программа ускоренной продукции нейтрофилов de novo путем амплификации и дифференцировки клеток-предшественников в КМ, которая, как правило, является ответом гемopoэтической системы на тяжелую инфекцию и запускается при участии TNF α , IL-6, GM-CSF, G-CSF, IL-1 β [30, 57] – цитокинов, уровень которых повышается в сыворотке крови при псориазе, как было показано в работе Naik H.V. [54]. В условиях нормы суточным ритмом старения нейтрофилов управляет их «внутренний таймер» – генетическая программа, в основе которой лежит регулируемая геном *Bmal1* экспрессия хемокина CXCL2, индуцирующая рецептор CXCR2-зависимые суточные изменения в транскрипционных и миграционных свойствах циркулирующих нейтрофилов [15]. Учитывая, что при псориазическом воспалении кератиноциты в ответ на проинфламаторные стимулы (TNF α и IL-17) вырабатывают CXCL2 [16], можно предположить, что этот CXCL2-опосредованный механизм может приводить к ускорению процесса старения нейтрофилов при псориазе [60].

Авторы также продемонстрировали, что лечение пациентов с псориазом адалимумабом (мАТ к TNF α), устекинумабом (мАТ к p40 IL-12/IL-23) и гуселькумабом (мАТ к p19 IL-23) наряду со снижением индекса PASI сопровождается значимым уменьшением в кровотоке количества CD10⁻ нейтрофилов, в то время как число CD10⁺ нейтрофилов после лечения не меняется [60]. При этом среди циркулирующих CD10⁻ нейтрофилов снижается количество CD10⁻CD16^{low}CD11b^{low} стареющих и CD10⁻CD16⁺CD11b⁺ палочкоядерных

нейтрофилов при отсутствии изменений числа CD10⁺CD16⁺CD11b⁻ миелоцитов и CD10⁺CD16⁺CD11b^{low} метамиелоцитов. По мнению авторов, восстановление нормального уровня CXCL2 после таргетной терапии МАТ, вероятно, может объяснить снижение количества стареющих нейтрофилов у пациентов после лечения, что требует дальнейшего исследования [60].

Изучение праймирования и последующей способности нейтрофилов к активации путем выработки АФК *in vitro* показало, что среди 4 субпопуляций нейтрофилов наиболее слабую реакцию демонстрируют стареющие CD10⁺CD16^{low}CD11b^{low} и вслед за ними незрелые CD10⁺CD16⁺CD11b^{-/low} клетки. При исследовании фагоцитоза убитых нагреванием клеток *Staphylococcus aureus* было установлено, что фагоцитарная способность нейтрофилов при псориазе в целом ниже, чем у нейтрофилов контрольной группы; при этом наименьшей способностью к фагоцитозу обладают незрелые CD10⁺CD16⁺CD11b^{-/low} и стареющие CD10⁺CD16^{low}CD11b^{low} клетки. В то же время способность к дегрануляции первичных (азурофильных) гранул у псориатических нейтрофилов была выше, чем у нейтрофилов здоровых лиц, особенно у CD10⁺CD16⁺CD11b^{-/low} и CD10⁺CD16⁺CD11b⁺ клеток [60].

При совместном культивировании разных субпопуляций псориатических нейтрофилов и Т-клеток *in vitro* стареющие CD10⁺CD16^{low}CD11b^{low} и незрелые CD10⁺CD16⁺CD11b^{-/low} нейтрофилы индуцировали бóльшую экспрессию и высвобождение IL-17 CD4⁺ и CD8⁺Т-клетками, чем зрелые CD10⁺CD16⁺CD11b⁺ нейтрофилы [60]. Используя transwell-планшеты, авторы установили, что для индукции экспрессии IL-17 не обязателен прямой контакт стареющих CD10⁺CD16^{low}CD11b^{low} нейтрофилов с CD4⁺Т-клетками, и определили, что стареющие CD10⁺CD16^{low}CD11b^{low} нейтрофилы индуцируют экспрессию IL-17 посредством нетоза, причем в этом процессе участвуют не только «собранные» NET, но и их отдельные (растворимые) компоненты. Базируясь на полученных данных, авторы резюмировали, что при псориазе циркулирующие CD10⁺ нейтрофилы, с одной стороны, демонстрируют провоспалительный потенциал; с другой стороны, подавление механизмов нетоза, через который они этот потенциал реализуют, является перспективным направлением в лечении псориаза [60].

При исследовании кожных биоптатов из очагов псориатического воспаления были обнаружены и CD15⁺CD10⁺, и CD15⁺CD10⁻ нейтрофилы с доминированием последних, особенно с низкой экспрессией CD66b (CD66b^{low}), указывающей на их стареющий фенотип [60]. При этом среднее расстояние между CD10⁺ и CD10⁻ нейтрофилами и Т-клетками в псориатических бляшках составляло менее 50 мкм, что, по мнению авторов,

учитывая исследование Nadl S. и соавт., которые показали, что ожидаемое расстояние между функционально взаимодействующими клетками составляет от 15 до 40 мкм [53], указывает на регулируемую роль нейтрофилов в коже при псориатическом воспалении [60].

Таким образом, при псориазе в кровотоке и пораженных участках кожи появляется субпопуляция провоспалительных нейтрофилов с признаками старения, которые повышают экспрессию IL-17 Т-клетками нетоз-зависимым путем и практически исчезают из циркуляции после таргетной терапии биологическими препаратами. Полученные данные подчеркивают прогностическую и терапевтическую ценность определенных разновидностей нейтрофилов при псориазе [60].

Механизмы коммуникации кератиноцитов и нейтрофилов при участии IL-17

Пусковым механизмом развития псориаза считается повреждение кератиноцитов у генетически предрасположенных людей с формированием комплекса белка LL-37 (кателицидина) с нуклеиновыми кислотами (ДНК, РНК), вызывающего избыточную выработку IFN I типа пДК, TNFα и IL-6 дермальными ДК, и продукция кератиноцитами в ответ на провоцирующие факторы ряда антимикробных пептидов (АМП), цитокинов и хемокинов [16, 26]. Выбравывающиеся кератиноцитами CXCL1, CXCL2, CXCL8 (IL-8), CXCL10, CCL2, CCL3, CCL5 и CCL20 определяют рекрутирование и скопление нейтрофилов в коже [16, 24, 44, 77]. В свою очередь, пришедшие в очаг нейтрофилы подвергаются респираторному взрыву, дегрануляции и образованию NET, а также продуцируют множество цитокинов (IL-1α, IL-1β, IL-6 и др.), которые способствуют гиперпролиферации и активации кератиноцитов с высвобождением новой порции CXCL1, CXCL8 и G-CSF, привлекающих и дополнительно активирующих нейтрофилы, что в конечном итоге приводит к формированию положительной обратной связи, способствующей развитию псориаза [23, 46]. Среди активирующих кератиноциты факторов, наряду с LL-37, TNFα, IL-22, IL-23, ключевое место занимает IL-17A, который индуцирует в кератиноцитах экспрессию CXCL1, CXCL2 и CXCL8, привлекающих нейтрофилы в псориатический очаг [24, 44, 58].

Семейство IL-17 состоит из шести гомодимерных белков-цитокинов (IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E (IL-25), IL-17F) и гетеродимера IL-17A/F [8, 51, 73]. В здоровой коже IL-17 вырабатывается Tc17 в ответ на компоненты «хорошей» микробиоты, участвует в регуляции состава кожной микрофлоры, обеспечивает противогрибковую защиту, способствует пролиферации эпителиальных клеток при травматизации и нарушении эпителиального барьера [48].

В очагах поражения кожи при псориазе детектирована гиперэкспрессия мРНК и белков IL-17A, IL-17F, IL-17C, IL-17A/F и сниженный уровень мРНК IL-17B, IL-17D и IL-17E (IL-25) по сравнению с непораженной кожей [73]. IL-17A является не только «основателем» и ключевым цитокином в семействе IL-17, но и центральным патогенетическим цитокином при псориазе, однако IL-17F (наиболее близкий гомолог IL-17A с 50% идентичностью аминокислотной последовательности), IL-17A/F и IL-17C (гомологичен IL-17A на 23%) также способствуют развитию и усилению псориазического кожного воспаления [11, 20, 71, 73]. Ингибиторы IL-17, внедренные в лечебную практику, расширили возможности эффективной терапии псориаза, что было продемонстрировано в ряде клинических исследований. На сегодняшний день в Российской Федерации разрешены к применению три ингибитора IL-17: секукинумаб (полностью человеческое мАТ IgG1 к IL-17A), иксекизумаб (гуманизированное мАТ IgG4 к IL-17A) и наталиумаб (гуманизированное мАТ IgG1 к IL-17A), являющийся оригинальным российским препаратом [7].

IL-17A стимулирует продукцию LL-37-аутоантигена; задерживает терминальную дифференцировку кератиноцитов; оказывает как прямое, так и опосредованное (через индукцию IL-19 и IL-24) митогенное действие на кератиноциты [16, 20, 49]. При псориазе IL-17A, воздействуя на кератиноциты, увеличивает на их поверхности экспрессию CCL20, являющегося лигандом рецептора CCR6, что привлекает в эпидермис экспрессирующие CCR6 CLA⁺T-клетки и Th17; последние при этом становятся функционально зрелыми и размножаются под влиянием IL-23 и IL-1 β , вырабатываемого в том числе IL-17A-стимулированными кератиноцитами [39]. В локусе генов предрасположенности к псориазу 2 (PSORS2) локализуется ген *Card14*, преимущественно экспрессирующийся в эпидермисе и кодирующий белок CARMA2 [2, 29, 36, 63, 75]. На модели животных было показано, что gain-of-function мутации в гене *Card14* усиливают IL-17A-сигналинг в кератиноцитах и способствуют развитию псориазоподобного поражения кожи [75].

Передача сигнала IL-17A, IL-17F, IL-17C происходит через гетеродимерный рецептор, содержащий общую IL-17-рецепторную субъединицу A (IL-17RA) [48, 52]. Группа Moos S. и соавт. с помощью мышинной модели псориаза определили, что делеция IL-17RA именно на кератиноцитах (но не на T-клетках, нейтрофилах, макрофагах) значительно снижает выраженность имиквид-индуцированного псориазоподобного поражения кожи (ИИППК) у животных, значимо уменьшая деградацию структуры эпидермиса,

гиперпролиферацию кератиноцитов, паракератоз, акантоз [52]. Кроме того, отсутствие IL-17RA на кератиноцитах приводит к прекращению инфильтрации кожных очагов нейтрофилами (но не моноцитами). На основании полученных данных, авторы пришли к выводу, что, с одной стороны, кератиноциты являются основными клетками-мишенями для действия IL-17 в коже при псориазоформном дерматите; с другой стороны, от IL-17RA-сигналинга в кератиноцитах зависит аттракция нейтрофилов в кожу, вероятно, через продукцию вторичных нейтрофил-привлекающих цитокинов и хемокинов, и развитие полноценного псориазического воспаления [52].

Эпидермис человека состоит из морфологически различных клеточных слоев. Самый внутренний слой, базальный, является единственным слоем, обладающим пролиферативным потенциалом, т. е. его клетки способны к делению. После выхода из клеточного цикла и начала дифференцировки кератиноциты покидают базальный слой и перемещаются вверх, в более поверхностные шиповатый, зернистый и роговой слои. Этот уникальный процесс терминальной дифференцировки завершается стереотипной формой гибели клеток, называемой корнификацией, после которой корнеоциты (роговые чешуйки) в конечном счете отшелушиваются с поверхности эпидермиса [59]. Для поддержания эпидермального барьера, подразумевающего строгий контроль пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, клетки эпидермиса здоровой кожи способны устанавливать между собой прямой контакт и передавать друг другу сигналы через длинные тонкие выросты, богатые актином, называемые цитонемами [76, 82]. Так как цитонемы — это временные структуры, визуализация в реальном времени считается одним из наиболее эффективных способов их изучения, а наиболее подходящей для этого модельной системой стали рыбы Данио-рерио (*zebrafish*), особенно учитывая тот факт, что для них характерны общие с млекопитающими механизмы развития и формирования эпидермиса [28, 76]. Кроме того, Данио-рерио зарекомендовали себя как весьма эффективное модельное животное для изучения псориаза, в том числе молекулярных механизмов, связанных с кератиноцитами и нейтрофилами [47]. Эпидермис Данио-рерио состоит из трех слоев: поверхностного, промежуточного и базального [22].

В недавнем исследовании Wang Y. и соавт. на модели Данио-рерио было показано, что цитонем-опосредованная передача сигналов от krt4⁺ дифференцированных кератиноцитов (ДифК) наружного слоя эпидермиса (перидермы) нижележащим krt1c19e⁺ недифференцированным кератиноцитам (нДифК) промежуточного слоя играет ключевую роль в регуляции терминальной дифференцировки и пролиферации последних

посредством активации в них сигнального пути Notch [76]. При этом ученые установили, что избыточное накопление в эпидермальном микроокружении IL-17A, характерное для псориаза, приводит к значительному укорочению цитонем в ДифК, подавляя экспрессию сигнальных белков Cdc42 и Rac1, необходимых для контроля актинового цитоскелета. В свою очередь, это ведет к снижению активации Notch в нДифК, к их aberrантной дифференцировке, выраженной дезорганизации перидермы и гиперпролиферации ее кератиноцитов [76].

В отношении гиперплазии эпидермиса и удлинения эпидермальных отростков при псориазе интересная гипотеза была сформулирована Katayama H. [39]. Исходно большинство (96%) нормальных базальных кератиноцитов человека *in vivo* находятся в фазе покоя (в фазе клеточного цикла G₀/G₁). Мигрирующие в эпидермис нейтрофилы активируются, вырабатывают ферменты, в частности NE, и локально «прорывают» базальную мембрану, во время чего эпителиоциты базального слоя отделяются от нее. После восстановления базальной мембраны они снова прикрепляются к ней, вступают в фазу деления, в результате чего количество клеток удваивается. Это явление автор назвал «пролиферацией клеток, опосредованной отслоением» (detachment-mediated cell proliferation). Чтобы «освободить место» для делящихся клеток, базальный слой должен увеличить свою длину за счет «роста вниз», что и приводит к удлинению эпидермальных отростков [39].

В 2015 году Reich K. и соавт. было показано, что преобладающим типом IL-17-содержащих клеток в псориазных бляшках являются нейтрофилы эпидермиса (особенно при наличии микроабсцессов Мунро), в то время как количество IL-17-содержащих Т-клеток при активном псориазе невелико (менее 10% от CD3⁺Т-лимфоцитов) [58]. При этом ни в нейтрофилах из очага поражения, ни в нейтрофилах периферической крови пациентов с псориазом не была обнаружена мРНК IL-17A (в отличие от CD3⁺Т-лимфоцитов), что позволило авторам предположить, что нейтрофилы не синтезируют, а накапливают и затем высвобождают преформированный IL-17A. Спустя 2 недели после однократной внутривенной инфузии секукинумаба наблюдалось практически полное исчезновение эпидермальных IL-17⁺ нейтрофилов с параллельным значительным улучшением состояния микроархитектуры эпидермиса, уменьшением клинических проявлений псориаза (по индексу PASI) и снижением экспрессии в кожных биоптатах мРНК IL-17A, IL-17F, CXCL1 и CXCL8, в то время как количество Т-клеток и CD11c⁺ ДК в очагах псориазического поражения уменьшалось медленнее, оставаясь повышенным до 12 недели.

Полученные результаты, как отметили авторы, с одной стороны, подтверждают мнение, что нейтрофилы при псориазе являются потенциальным источником IL-17; с другой стороны, впервые указывают на нейтрофилы как на раннюю клеточную мишень для класса терапевтических препаратов, направленных на IL-17A [58].

Согласно предлагаемой авторами модели, ранняя реакция на АТ к IL-17A связана с нарушением взаимодействия нейтрофил-кератиноцит, при котором IL-17, вырабатываемый Т-клетками и, возможно, нейтрофилами, стимулирует продукцию хемокинов клетками эпидермиса, которые, в свою очередь, способствуют дальнейшему притоку нейтрофилов в псориазные очаги, в то время как полный и долгосрочный клинический ответ ассоциирован с уменьшением количества ДК и Т-клеток в очагах поражения. При этом наблюдаемый быстрый эпидермальный клиренс нейтрофилов является важным элементом ингибирования IL-17A при псориазе, поскольку эти клетки посредством высвобождения таких медиаторов, как TNF α , LL-37 и IL-17A, поддерживают и усиливают воспаление, характерное для этого заболевания [58].

Для объяснения значительного снижения нейтрофильной инфильтрации кожи при лечении псориаза мАТ к IL-17A также рассматривают механизмы, связанные со способностью IL-17A стимулировать G-CSF [39]. В свою очередь, G-CSF способствует гранулопозезу, выходу нейтрофилов из КМ в кровь и поддерживает жизнеспособность нейтрофилов [39, 42]. Формирование определенного дефицита G-CSF, индуцированного подавлением функции IL-17A, может приводить к выраженному уменьшению числа нейтрофилов в псориазных кожных очагах [39].

На сегодняшний день мнения ученых о способности нейтрофилов крови человека синтезировать IL-17 разделились. В статье 2018 года Tamassia N. и соавт., которые установили, что высокоочищенные (> 99,7%) нейтрофилы, выделенные из крови как здоровых доноров, так и пациентов с активной формой псориаза, не экспрессируют/не продуцируют мРНК/белок IL-17A, IL-17F, IL-17AF или IL-17B при инкубации с различными агонистами, приводится ряд ссылок на результаты научных исследований как подтверждающих их выводы, так и содержащих противоположные данные [71]. Также дискуссионным остается вопрос, способны ли нейтрофилы псориазных бляшек сами образовывать IL-17, или они являются лишь его «хранилищем».

В работе Tollenaere M.A.X. и соавт. 2021 года [73], как и в исследовании Reich K. [58], было показано, что при псориазе нейтрофилы кожных поражений положительно окрашиваются на белок IL-17A в отсутствие мРНК IL-17A. Авторы пред-

положили, что нейтрофилы накапливают и, возможно, поглощают IL-17A, но, по-видимому, не способны его вырабатывать [73].

Ранее, в 2011 году, Lin A.M. и соавт. показали, что доминирующие в псориазических бляшках IL-17⁺ нейтрофилы и тучные клетки (а не Т-клетки) выделяют белок IL-17A в процессе этоза, т. е. формирования внеклеточных ловушек, и посредством дегрануляции, при крайне низком или неопределяемом уровне мРНК IL-17A в нейтрофилах [45]. В попытке объяснить полученный результат авторы выдвинули две гипотезы: (1) выработка и накопление IL-17A происходит в развивающихся нейтрофилах до выхода из КМ с последующим подавлением транскрипции мРНК при их попадании в кровотоки; (2) нейтрофилы могут связывать и накапливать белок IL-17A, вырабатываемый другими типами клеток. Выявляемые в коже МРО⁺ NET часто содержали как IL-17, так и LL-37 (кателицидин). При этом МРО⁺ NET с наиболее длинными волокнами хроматина часто не окрашивались на IL-17, а, напротив, NET с более короткими волокнами хроматина часто были IL-17⁺. Авторы отметили, что повышенное высвобождение кератиноцитами CXCL1, CXCL2 и CXCL8, являющихся агонистами нейтрофильных рецепторов CXCR2, вероятно, может способствовать развитию нетоза при псориазе [45].

В 2014 году Keijsers R.R.M.C. и соавт. подтвердили эти результаты на двух моделях, индуцирующих псориазоподобное кожное воспаление у человека, показав, что основными продуцентами IL-17 в коже являются нейтрофилы и тучные клетки (а не Т-клетки) [40]. При этом нейтрофилы экспрессировали белок IL-17, фактор транскрипции ROR γ t и мРНК IL-17, а также (в одной из двух моделей) высвобождали IL-17 посредством формирования NET. Важно отметить, что у тучных клеток не было детектировано экспрессии фактора транскрипции ROR γ t, связанного с IL-17, и не наблюдалось образования внеклеточных ловушек, что не совпало с данными Lin A.M. [45]. В целом, по мнению авторов, полученные результаты опровергают классическое суждение о том, что при псориазе IL-17 преимущественно связан с Т-клетками [40].

Интересно, что позже в работе Noordenbos T. и соавт. 2016 года было показано, что тучные клетки человека сами не продуцируют IL-17A, а активно захватывают экзогенный IL-17A посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза, сохраняют его в своих гранулах и впоследствии могут высвободить в биоактивной форме [55], что не позволяет исключить аналогичной способности у нейтрофилов.

В 2019 году группой японских ученых, которые ранее заявили об отсутствии экспрессии мРНК IL-17 в высокоочищенных нейтрофилах

крови у пациентов с псориазом [79], было выдвинуто предположение, что при псориазе нейтрофилы могут доставлять IL-17 (IL-17A, IL-17F) в пораженный эпидермис на своей поверхности – «IL-17-одетые нейтрофилы» (IL-17-dressed neutrophils) или «IL-17-декорированные нейтрофилы» (IL-17-decorated neutrophils) [50]. При этом нейтрофилы, «покрытые» IL-17A/F, функциональны и, перенося IL-17 в пораженный эпидермис, способны усиливать рекрутирование новых нейтрофилов, индуцируя образование в кератиноцитах S100A7, S100A8, S100A9 [50].

В 2017 году Dyring-Andersen B. и соавт. не только установили, что значительная часть нейтрофилов в очагах кожного воспаления при псориазе продуцируют IL-17 и являются IL-17⁺, но и продемонстрировали, что совместная инкубация нейтрофилов, выделенных из крови, с первичными кератиноцитами человека *in vitro* в течение 4 часов индуцирует выработку в нейтрофилах IL-17 и IL-22 (мРНК IL-17A и IL-22) с одновременным увеличением поверхностной экспрессии CD11b и снижением CD62L у части нейтрофилов, что указывает на состояние их активации и повышенной миграционной готовности [27].

В 2022 году группой китайских ученых было показано, что у пациентов с псориазом увеличивается не только абсолютное количество нейтрофилов в периферической крови, положительно коррелирующее с активностью заболевания по шкале PASI, но и их миграционная способность с повышением поверхностной экспрессии интегрин-ассоциированного белка CD66b и экспрессии генов нескольких биологических категорий, связанных с миграцией (генов интегринов *ITGAD* (CD11d), *ITGAX* (CD11c), лиганда для интегринов (VEGFA) и др.), а также уровень экспрессии мРНК и белка IL-17A [46]. При совместном культивировании нейтрофилов как больных псориазом, так и лиц из группы контроля, с кератиноцитами человека линии HaCaT наблюдалось значительное повышение экспрессии в клетках HaCaT мРНК хемокинов (CXCL1, CXCL5, CXCL8), цитокинов (IL-1 β , IL-6, G-CSF) и АМР (S100A7, S100A8, S100A9), т. е. медиаторов, характерных для псориазического воспаления. При этом антительная блокада IL-17A значительно снижала уровень транскрипции провоспалительных маркеров CXCL5, CXCL8, IL-1 β , IL-6 и S100A7 в клетках HaCaT, что, по мнению авторов, отражает значимость IL-17A в нейтрофил-опосредованной стимуляции кератиноцитов. При культивировании нейтрофилов с клетками HaCaT экспрессия CD11b, продукция АФК и NET у нейтрофилов была выше, чем при совместном культивировании их с клетками других линий (эндотелиальными клетками пупочной вены человека (HUVEC) и дермальными фибробластами), что, как отметили авторы, свидетельствует о боль-

шей восприимчивости нейтрофилов к сигналам от кератиноцитов, чем от эндотелиоцитов и фибробластов. Резюмируя, авторы сделали вывод, что развитию псориаза способствуют повышенная миграционная способность нейтрофилов в направлении эпидермиса и их взаимодействие с кератиноцитами посредством высвобождения IL-17A [46].

В 2016 году группой ученых из Тайваня было установлено, что в крови пациентов с псориазом повышено количество подвергшихся нетозу нейтрофилов – нетозных клеток (NETotic cells), которые характеризовались увеличением/растягиванием ядер (nuclear expansion) и образованием внеклеточных паутиноподобных нитей ДНК [34]. Уровень нетозных клеток при псориазе составил в среднем $11,53 \pm 5,77\%$ (от общего количества нейтрофилов крови), значительно превышая уровень аналогичных клеток у здоровых лиц ($2,33 \pm 1,09\%$). При этом была установлена прямая корреляция между количеством NET/нетозных клеток и тяжестью псориаза, определяемой по шкале PASI. Кроме того, в условиях *in vitro* сыворотка крови больных псориазом демонстрировала повышенную способность индуцировать нетоз у нейтрофилов здоровых доноров, которая возрастала по мере увеличения тяжести псориаза, и нормальную (неизмененную) способность к деградации NET (в отличие от сыворотки крови пациентов с СКВ, для которой характерно снижение способности к клиренсу NET). При изучении 20 биоптатов пораженной псориазом кожи в 18 авторах выявили NET/нетозные клетки преимущественно в эпидермисе (в то время как ни в одном кожном биоптате от больных экземой NET/нетозные клетки не определялись). Кроме того, в 26 из 28 образцов кожи, взятых из псориазных бляшек, в верхних слоях эпидермиса (особенно в роговом слое) была детектирована высокая экспрессия псориаз-специфического антимикробного пептида HBD-2 (человеческий β -дефензин-2) при отсутствии/слабой экспрессии HBD-2 в образцах здоровой кожи. Интересно, что в 2 образцах пораженной кожи со слабой экспрессией HBD-2 не были обнаружены NET. В условиях *in vitro* авторы установили, что NET обладают выраженной способностью индуцировать экспрессию мРНК HBD-2 (но не мРНК LL-37) и секрецию белка HBD-2 в кератиноцитах, и для этого необходима неповрежденная структура NET-ДНК, т. к. предварительная обработка NET ДНКазой I частично подавляет эту способность. Учитывая антимикробные свойства HBD-2, авторы сделали вывод, что NET-индуцированная выработка HBD-2 может обеспечивать механизм снижения восприимчивости псориазных бляшек к инфекциям. Также, по мнению авторов, определение уровня/степени нетоза в периферической крови может стать полезным инструмен-

том для оценки тяжести псориаза дополнительно к индексу PASI [34].

В 2019 году группа ученых из Китая провела исследование механизмов, с помощью которых нейтрофилы и NET влияют на патогенез псориаза [66]. Они подтвердили, что нейтрофилы крови пациентов с псориазом находятся в преактивированном состоянии и образуют циркулирующие NET (комплексы МРО-ДНК), количество которых в сыворотке больных псориазом значительно выше по сравнению со здоровыми людьми. По мнению авторов, поскольку при псориазе повышен уровень IL-17A, TNF α , HMGB1 (ядерный негистоновый белок) и LCN2 (липокалин-2), являющихся мощными индукторами формирования NET, псориазные нейтрофилы, находясь в кровотоке, «подготавливаются» к образованию NET. Кроме того, авторами были обнаружены NET в участках пораженной кожи у животных с ИИППК, подобно NET, детектированным ранее при псориазе в коже человека [34]. Внутривенное введение животным с ИИППК Cl-амидина (ингибитор фермента PAD4, вовлеченного в процесс нетоза) или ДНКазы I, разрушающей NET-ДНК, в течение 7 дней приводило к уменьшению шелушения, акантоза и воспалительной инфильтрации кожи нейтрофилами и Т-клетками, к снижению экспрессии IL-17A, LCN2, IL-36 γ , CXCL1 и CCL20 в воспаленной коже и сокращению уровня циркулирующих NET в сыворотке крови, на основании чего авторы допустили возможность использования анти-NET стратегий в лечении псориаза [66].

В исследованиях *in vitro* авторы установили, что NET индуцируют в человеческих кератиноцитах экспрессию мембранных рецепторов TLR4, а также экспрессию генов и продукцию белков LCN2, IL-36 γ , хемокинов (CXCL8, CXCL1). Параллельно выраженная экспрессия TLR4, LCN2, IL-36 γ , CXCL8, CXCL1 также была детектирована в биоптатах пораженной кожи пациентов с псориазом (но не у лиц в контрольной группе). Масс-спектрометрический анализ протеома NET («нетома»), образованных псориазными нейтрофилами под действием РМА (форбол-мири-стат-ацетат), показал, что их основными белками являются S100A9, S100A8, LCN2 и HSP70 (HSPA1A). Примечательно, что каждый из этих белков в одиночку проявлял минимальное (слабое) активационное действие на кератиноциты, что, как отметили авторы, указывает на кератиноцит-активирующую провоспалительную способность NET в «собранном виде» – как единой системы [66].

Ранее, в 2016 году, той же группой ученых было показано, что в пораженной псориазом коже, в отличие от здоровой кожи, активно экспрессируется LCN2, источником которого являются как активированные кератиноциты, так и

инфильтрирующие кожу нейтрофилы [65]. Также было установлено, что уровень экспрессии LCN2 в клетках HaCaT значительно повышается под воздействием IL-17A, IL-22, TNF α . LCN2 является медиатором воспаления, хемоаттрактантом и стимулятором выработки IL-8, IL-6, IL-1 β , TNF α для нейтрофилов [65].

В исследовании 2019 года авторы установили, что IL-36 γ (мощный провоспалительный медиатор и маркер активности псориаза), секретируемый NET-стимулированными кератиноцитами, индуцирует экспрессию TLR4 на их мембране, подготавливая кератиноциты к дальнейшему ответу на NET (с учетом того, что лигандами для TLR4 являются такие компоненты NET, как S100A8, S100A9 и HSP70), а затем, совместно с активацией TLR4, стимулирует кератиноциты к высокой экспрессии LCN2. В свою очередь, LCN2 вызывает миграцию нейтрофилов. Таким образом, высвобождая NET в эпидермисе, нейтрофилы создают «петлю аутовоспаления», в которой повышенная экспрессия и секреция LCN2 кератиноцитами, стимулированными NET, постоянно привлекает в кожу новые нейтрофилы, что приводит к еще большему увеличению уровня NET в коже и тем самым способствует распространению воспалительного процесса [66].

Базируясь на результатах двух исследований, авторы сделали заключение, что NET являются важнейшим связующим звеном между нейтрофильной инфильтрацией и активацией кератиноцитов при псориазе. Кроме того, предположили, что ингибирование TLR4-сигналинга, который aberrантно активируется в кератиноцитах под действием NET, так же как и подавление формирования NET и блокада LCN2 являются потенциальными способами контроля псориазического воспаления и открывают новые возможности для лечения псориаза [66].

Одним из способов коммуникации нейтрофилов и кератиноцитов при псориазе могут служить экзосомы. Экзосомы — это внеклеточные везикулы/мембранные частицы диаметром от 40 до 160 нм (в среднем 100 нм), имеющие эндосомальное происхождение и секретирующиеся во внеклеточное пространство в результате слияния с плазматической мембраной (ПМ) [12, 37]. Экзосомы образуются путем последовательной инвагинации ПМ, что в конечном итоге приводит к образованию мультивезикулярных телец, которые могут «скрещиваться» с другими внутриклеточными везикулами и органеллами, что способствует разнообразию содержащихся в экзосомах компонентов [37].

В 2019 году ученые из Китая впервые продемонстрировали, что экзосомы кератиноцитов, *in vitro* обработанных «коктейлем» псориазических цитокинов (IL-17A, IL-22 и TNF α), эндоцитируются нейтрофилами и значимо индуцируют

в них нетоз и экспрессию провоспалительных IL-6, IL-8 и TNF α за счет активации путей NF- κ B и p38 MAPK; а подкожное введение экзосом, полученных из эпидермиса мышей с ИИППК, усугубляет кожное воспаление за счет усиления эпидермальной инфильтрации нейтрофилами и увеличивает толщину эпидермиса у животных с ИИППК [35].

С другой стороны, было показано, что нейтрофилы пациентов с генерализованным пустулезным псориазом, по сравнению с нейтрофилами лиц из контрольной группы, секретируют больше экзосом, которые быстро интернализуются кератиноцитами, активируют сигнальные пути MAPK и NF- κ B и вызывают более высокую экспрессию воспалительных медиаторов IL-1 β , IL-18, IL-36 γ , TNF α , CXCL1, CXCL2, CXCL8, что способствует большему притоку нейтрофилов, т. е. формированию «порочного круга» воспаления [67, 81].

Заключение

Псориаз на сегодняшний день является наиболее изученным иммуноопосредованным заболеванием кожи [24], однако механизмы его развития и прогрессирования до конца еще не выяснены [26]. Неоспорим тот факт, что патогенез псориаза является комплексным и многофакторным, и для его развития имеют значение генетическая предрасположенность, нарушения функции иммунной, эндокринной, нервной систем, неблагоприятное воздействие факторов внешней среды [2, 10]. Основными процессами, характерными для псориазических кожных поражений, являются гиперпролиферация и аномальная дифференцировка клеток эпидермиса и воспалительная инфильтрация [78]. Кератиноциты являются одними из основных «действующих лиц» при псориазе, и в определенной мере псориаз — это кератиноцит-управляемая болезнь [18]. Кератиноциты, подвергаясь действию стрессовых и травмирующих факторов, выделяют алармины, антимикробные пептиды (LL-37), аутоантигены (ДНК-LL-37), цитокины (IL-1 β , IL-6, TNF α и др.), посредством которых запускают каскад реакций с участием клеток врожденного и адаптивного иммунитета [26, 34, 78]. В крови больных псориазом повышается уровень ряда цитокинов, включая IL-17, IL-6, TNF α , GM-CSF [54, 66], а также увеличивается количество нейтрофилов [54, 60, 72]. При этом в циркуляции при псориазе преимущественно накапливаются необычные разновидности нейтрофилов, преимущественно относящиеся к LDG, демонстрирующие активированный, часто — стареющий фенотип и провоспалительный статус с повышенной предрасположенностью к деградации и нетозу и миграционной активностью в отношении пораженной кожи [45, 60, 70, 72],

а также повышается уровень циркулирующих NET [34, 66]. С тяжестью псориаза, оцененной по индексу PASI, коррелирует абсолютное число нейтрофилов [54], число LDG [72], количество NET/нетозных клеток [34], уровень комплекса S100A8/A9 [54]. Лечение пациентов с псориазом таргетными препаратами МАТ, специфически ингибирующих биологическую активность TNF α , IL-12 и IL-23, наряду со снижением индекса PASI сопровождается значимым уменьшением в кровотоке количества CD10⁺ нейтрофилов [60].

Учитывая имеющиеся на сегодняшний день данные о роли IL-17 в патогенезе псориаза, можно утверждать, что он является ключевым цитокином воспалительной реакции, ведущей к формированию псориазических сыпных элементов [6], а кератиноциты, вероятно, являются основными клетками-мишенями для действия IL-17 в коже [52]. IL-17-стимулированные кератиноциты вырабатывают ключевые для миграции нейтрофилов хемокины CXCL-1, CXCL-2, CXCL-8 [24] и LCN2 [65]. Несмотря на контраверсионность вопроса о способности нейтрофилов синтезировать IL-17, рекрутируемые в кожу при псориазе нейтрофилы могут быть его источником [40, 45, 46, 50, 58, 73], а также способны повышать экспрессию IL-17 в Т-клетках [60]. Между кератиноцитами и нейтрофилами развивается своего рода «диалог», в котором IL-17 играет роль важного посредника. При этом в клеточном «многоголосии» нейтрофилы лучше «слышат» кератиноциты, чем, например, эндотелиоциты и фибробласты [46]. С одной сто-

роны, сами нейтрофилы и поставляемый ими IL-17 способствуют нарушению архитектоники эпидермиса и гиперпролиферации кератиноцитов [39, 76], стимулируют их к продукции ряда хемокинов (в том числе привлекающих Th17 [39]), цитокинов (IL-1 β , IL-6, G-CSF) и АМП (S100A7, S100A8, S100A9) [46, 50], что характерно для псориаза. С другой стороны, активированные кератиноциты усиливают образование нейтрофилами провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8 и TNF α), АФК и формирование NET [35, 45, 46], которые могут «доставлять» IL-17 [40, 45]. Кроме того, образующиеся в эпидермисе NET способны стимулировать кератиноциты к продукции хемокинов CXCL8, CXCL1 и липокалина-2, усиливающих миграцию, активацию нейтрофилов и новую «волну» воспаления в коже [65, 66], а также индуцировать в клетках эпидермиса синтез β -дефензина-2, способствуя, вероятно, снижению возможности развития инфекций в участках пораженной кожи [34]. В контексте «общения» нейтрофилов с кератиноцитами NET представляют собой определенный способ нейтрофилов «донести свою мысль до собеседника». Взаимообмен информацией в «разговоре» кератиноцитов и нейтрофилов также может происходить с использованием таких «средств связи», как экзосомы [35, 67, 81]. Таким образом, детализация механизмов иммунопатогенеза открывает перспективы для идентификации новых прогностических маркеров и потенциальных мишеней для разработки эффективных средств терапии псориаза.

Список литературы / References

1. Андрюков Б.Г., Богданова В.Д., Ляпун И.Н. Фенотипическая гетерогенность нейтрофилов: новые антимикробные характеристики и диагностические технологии // Гематология и трансфузиология, 2019. Т. 64, № 2. С. 211-221. [Andryukov B.G., Bogdanova V.D., Lyapun I.N. Phenotypic heterogeneity of neutrophils: new antimicrobial characteristics and diagnostic technologies. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology*, 2019, Vol. 64, no. 2, pp. 211-221. (In Russ.)]
2. Арсеньева А.А. Псориаз – сложные механизмы патогенеза и коморбидности: все ли нам известно? // Медицинский совет, 2025. Т. 19, № 2. С. 82-90. [Arsenyeva A.A. Psoriasis – complex mechanisms of pathogenesis and comorbidity: Do we know everything? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*, 2025, Vol. 19, no. 2, pp. 82-90. (In Russ.)]
3. Глухарева А.Е., Афонин Г.В., Мельникова А.А., Гривцова Л.Ю., Колобаев И.В., Иванов С.А., Каприн А.Д. Феномен НЕТОза как функциональная особенность нейтрофилов периферической крови и его возможная роль в патогенезе инфекционных и онкологических заболеваний // Современная онкология, 2022. Т. 24, № 4. С. 487-493. [Glukhareva A.E., Afonin G.V., Melnikova A.A., Grivtsova L.Yu., Kolobaev I.V., Ivanov S.A., Kaprin A.D. The NETOsis phenomena as a functional features of peripheral blood neutrophils and its role in the pathogenesis of infections and oncological diseases: A review. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology*, 2022, Vol. 24, no. 4, pp. 487-493. (In Russ.)]
4. Долгушин И.И. Нейтрофильные гранулоциты: новые лица старых знакомых // Бюллетень сибирской медицины, 2019. Т. 18, № 1. С. 30-37. [Dolgushin I.I. Neutrophil granulocytes: new faces of old acquaintances. *Byulleten sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*, 2019, Vol. 18, no. 1, pp. 30-37. (In Russ.)]
5. Долгушин И.И., Мезенцева Е.А. Нейтрофильные гранулоциты: участие в гомеостатических и репаративных процессах. Часть I // Инфекция и иммунитет, 2020. Т. 10, № 4. С. 609-624. [Dolgushin I.I., Mezentseva E.A. Neutrophil granulocytes: participation in homeostatic and reparative processes. Part I. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2020, Vol. 10, no. 4, pp. 609-624. (In Russ.)] doi: 0.15789/2220-7619-NGP-1257.

6. Жильцова Е.Е., Шилин Р.Р., Сонин Д.Б., Баковецкая О.В., Фильчкова А.Е. Таргетная терапия псориаза: патогенетические аспекты и эффективность // Медицинский совет, 2025. Т. 19, № 2. С. 24-29. [Zhiltsova E.E., Shilin R.R., Sonin D.B., Bakovetskaya O.V., Filchkova A.E. Targeted therapy for psoriasis: Pathogenetic aspects and effectiveness. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*, 2025, Vol. 19, no. 2, pp. 24-29. (In Russ.)]
7. Карамова А.Э., Воронцова А.А., Артамонова О.Г. Эффективность блокаторов IL-17 у больных псориазом: сравнительное нерандомизированное исследование // Вестник дерматологии и венерологии, 2025. Т. 101, № 2. С. 55-65. [Karamova A.E., Vorontsova A.A., Artamonova O.G. Efficacy of interleukin-17 inhibitors in psoriasis patients: a comparative non-randomized study. *Vestnik dermatologii i venerologii = Vestnik Dermatologii i Venerologii*, 2025, Vol. 101, no. 2, pp. 55-65. (In Russ.)]
8. Костарева О.С., Габдулхаков А.Г., Коляденко И.А., Гарбер М.Б., Тищенко С.В. Интерлейкин-17: функциональные и структурные особенности; использование в качестве терапевтической мишени // Успехи биологической химии, 2019. Т. 59. С. 393-418. [Kostareva O.S., Gabdulkhakov A.G., Kolyadenko I.A., Garber M.B., Tishchenko S.V. Interleukin-17: Functional and Structural Features, Application as a Therapeutic Target. *Uspekhi biologicheskoy khimii = Advances in Biological Chemistry*, 2019, Vol. 84, Suppl. 1, pp. 193-205.
9. Потапнев М.П., Гущина Л.М., Мороз Л.А. Фенотипическая и функциональная гетерогенность субпопуляций нейтрофилов в норме и при патологии // Иммунология, 2019. Т. 40, № 5. С. 84-96. [Potapnev M.P., Hushchyna L.M., Moroz L.A. Human neutrophils subpopulations and functions heterogeneity in norm and pathology. *Immunologiya = Immunology*, 2019, Vol. 40, no. 5, pp. 84-96. (In Russ.)]
10. Псориаз: клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации [Электронный ресурс]. М., 2023. 78 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/234_2 (дата обращения: 25.05.2026). [Psoriasis: Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation [Electronic resource]. Moscow, 2023. 78 p. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/234_2 (date of access: May 25, 2026)].
11. Смольяникова В.А., Карамова А.Э., Нефедова М.А. Роль IL-17A и нейтрофильных гранулоцитов в патогенезе псориаза // Архив патологии, 2020. Т. 82, № 1. С. 30-37. [Smolyannikova V.A., Karamova A.E., Nefedova M.A. Role of IL-17A and neutrophilic granulocytes in the pathogenesis of psoriasis. *Arkhiv patologii = Archive of Pathology*, 2020, Vol. 82, no. 1, pp. 30-37. (In Russ.)]
12. Тамкович С.Н., Тутанов О.С., Лактионов П.П. Экзосомы: механизмы возникновения, состав, транспорт, биологическая активность, использование в диагностике // Биологические мембраны, 2016. Т. 33, № 3. С. 163-175. [Tamkovich S.N., Tutanov O.S., Laktionov P.P. Exosomes: Generation, structure, transport, biological activity, and diagnostic application. *Biologicheskie membrany = Biochemistry (Moscow) Supplement Series A: Membrane and Cell Biology*, 2016, Vol. 10, pp. 163-173.
13. Хайрутдинов В.Р., Белоусова И.Э., Самцов А.В. Иммунный патогенез псориаза // Вестник дерматологии и венерологии, 2016. Т. 92, № 4. С. 20-26. [Khairutdinov V.R., Belousova I.E., Samtsov A.V. Immune pathogenesis of psoriasis. *Vestnik dermatologii i venerologii = Vestnik Dermatologii i Venerologii*, 2016, Vol. 92, no. 4, pp. 20-26. (In Russ.)]
14. Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В. Псориаз. Современные представления о дерматозе: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 260 с. [Khairutdinov V.R., Samtsov A.V. Psoriasis. Modern concepts of dermatosis: a guide for doctors]. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. 260 p.
15. Adrover J.M., del Fresno C., Crainiciuc G., Cuartero M.I., Casanova-Acebes M., Weiss L.A., Huerga-Encabo H., Silvestre-Roig C., Rossaint J., Cossío I., Lechuga-Vieco A.V., García-Prieto J., Gómez-Parrizas M., Quintana J.A., Ballesteros I., Martín-Salamanca S., Aroca-Crevillen A., Chong S.Z., Evrard M., Balabanian K., López J., Bidzhekov K., Bachelerie F., Abad-Santos F., Muñoz-Calleja C., Zarbock A., Soehnlein O., Weber C., Ng L.G., Lopez-Rodriguez C., Sancho D., Moro M.A., Ibáñez B., Hidalgo A. A neutrophil timer coordinates immune defense and vascular protection. *Immunity*, 2019, Vol. 19, no. 2, pp. 390-402.
16. Albanesi C., Madonna S., Gisondi P., Girolomoni G. The interplay between keratinocytes and immune cells in the pathogenesis of psoriasis. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 1549. doi: 10.3389/fimmu.2018.01549.
17. Albanesi C., Scarponi C., Pallotta S., Daniele R., Bosisio D., Madonna S., Fortugno P., Gonzalvo-Feo S., Franssen J., Parmentier M., de Pità O., Girolomoni G., Sozzani S. Chemerin expression marks early psoriatic skin lesions and correlates with plasmacytoid dendritic cell recruitment. *J. Exp. Med.*, 2009, Vol. 206, no. 1, pp. 249-258.
18. Benhadou F., Mintoff D., del Marmol V. Psoriasis: keratinocytes or immune cells – which is the trigger? *Dermatology*, 2019, Vol. 235, no. 2, pp. 91-100.
19. Blauvelt A., Chiricozzi A. The immunologic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis pathogenesis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2018, Vol. 55, no. 3, pp. 379-390.
20. Brembilla N.C., Boehncke W.H. Revisiting the interleukin 17 family of cytokines in psoriasis: pathogenesis and potential targets for innovative therapies. *Front. Immunol.*, 2023, Vol. 14, 1186455. doi: 10.3389/fimmu.2023.1186455.
21. Carmona-Rivera C., Kaplan M.J. Low-density granulocytes: a distinct class of neutrophils in systemic autoimmunity. *Semin. Immunopathol.*, 2013, Vol. 35, no. 4, pp. 455-463.
22. Chang W.-J., Hwang P.-P. Development of zebrafish epidermis. *Birth Defects Res. C Embryo Today*, 2011, Vol. 93, no. 3, pp. 205-214.
23. Chiang C.-C., Cheng W.-J., Korinek M., Lin C.-Y., Hwang T.-L. Neutrophils in psoriasis. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 2376. doi: 10.3389/fimmu.2019.02376.

24. Chiricozzi A., Romanelli P., Volpe E., Borsellino G., Romanelli M. Scanning the Immunopathogenesis of Psoriasis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2018, Vol. 19, no. 1, 179. doi: 10.3390/ijms19010179.
25. Cossio I., Lucas D., Hidalgo A. Neutrophils as regulators of the hematopoietic niche. *Blood*, 2019, Vol. 133, no. 20, pp. 2140-2148.
26. Duan Y. Research on the pathological mechanisms and current treatment status of psoriasis. *BIO Web Conf.*, 2025, Vol. 174, 01008. doi: 10.1051/bioconf/202517401008.
27. Dyring-Andersen B., Honore T.V., Madelung A., Bzorek M., Simonsen S., Clemmensen S.N., Clark R.A., Borregaard N., Skov L. Interleukin (IL)-17A and IL-22-producing neutrophils in psoriatic skin. *Br. J. Dermatol.*, 2017, Vol. 177, no. 6, pp. e321-e322.
28. Eisenhoffer G.T., Slattum G., Ruiz O.E., Otsuna H., Bryan C.D., Lopez J., Wagner D.S., Bonkowsky J.L., Chien C.B., Dorsky R.I., Rosenblatt J. A toolbox to study epidermal cell types in zebrafish. *J. Cell Sci.*, 2017, Vol. 130, no. 1, pp. 269-277.
29. Fuchs-Telem D., Sarig O., van Steensel M.A., Isakov O., Israeli S., Nousbeck J., Richard K., Winnepenninckx V., Vernooij M., Shomron N., Uitto J., Fleckman P., Richard G., Sprecher E. Familial pityriasis rubra pilaris is caused by mutations in CARD14. *Am. J. Hum. Genet.*, 2012, Vol. 91, no. 1, pp. 163-170.
30. Ganesh K., Joshi M.B. Neutrophil sub-types in maintaining immune homeostasis during steady state, infections and sterile inflammation. *Inflamm. Res.*, 2023, Vol. 72, no. 6, pp. 1175-1192.
31. Grieshaber-Bouyer R., Nigrovic P.A. Neutrophil heterogeneity as therapeutic opportunity in immune-mediated disease. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 346. doi: 10.3389/fimmu.2019.00346
32. Griffiths C.E.M., Armstrong A.W., Gudjonsson J.E., Barker J. Psoriasis. *Lancet*, 2021, Vol. 397, no. 10281, pp. 1301-1315.
33. Hong C.-W. Current understanding in neutrophil differentiation and heterogeneity. *Immune Netw.*, 2017, Vol. 17, no. 5, pp. 298-306.
34. Hu S.C., Yu H.S., Yen F.L., Lin C.L., Chen G.S., Lan C.C. Neutrophil extracellular trap formation is increased in psoriasis and induces human β -defensin-2 production in epidermal keratinocytes. *Sci. Rep.*, 2016, Vol. 6, 31119. doi: 10.1038/srep31119.
35. Jiang M., Fang H., Shao S., Dang E., Zhang J., Qiao P., Yang A., Wang G. Keratinocyte Exosomes Activate Neutrophils and Enhance Skin Inflammation in Psoriasis. *FASEB J.*, 2019, Vol. 33, no. 12, pp. 13241-13253.
36. Jordan C.T., Cao L., Roberson E.D., Pierson K.C., Yang C.F., Joyce C.E., Ryan C., Duan S., Helms C.A., Liu Y., Chen Y., McBride A.A., Hwu W.-L., Wu J.-Y., Chen Y.-T., Menter A., Goldbach-Mansky R., Lowes M.A., Bowcock A.M. PSORS2 is due to mutations in CARD14. *Am. J. Hum. Genet.*, 2012, Vol. 90, no. 5, pp. 784-795.
37. Kalluri R., LeBleu V.S. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science*, 2020, Vol. 367, no. 6478, eaau6977. doi: 10.1126/science.aau6977.
38. Kambara H., Liu F., Zhang X., Liu P., Bajrami B., Teng Y., Zhao L., Zhou S., Yu H., Zhou W., Silberstein L.E., Cheng T., Han M., Xu Y., Luo H.R. Gasdermin D exerts anti-inflammatory effects by promoting neutrophil death. *Cell Rep.*, 2018, Vol. 22, no. 11, pp. 2924-2936.
39. Katayama H. Development of psoriasis by continuous neutrophil infiltration into the epidermis. *Exp. Dermatol.*, 2018, Vol. 27, no. 10, pp. 1084-1091.
40. Keijsers R.R.M.C., Hendriks A.G.M., van Erp P.E.J., van Cranenbroek B., van de Kerkhof P.C.M., Koenen H.J.P.M., Joosten I. In vivo induction of cutaneous inflammation results in the accumulation of extracellular trap-forming neutrophils expressing ROR γ t and IL-17. *J. Invest. Dermatol.*, 2014, Vol. 134, no. 5, pp. 1276-1284.
41. Kerkhoff C., Voss A., Scholzen T.E., Averill M.M., Zänker K.S., Bornfeldt K.E. Novel insights into the role of S100A8/A9 in skin biology. *Exp. Dermatol.*, 2012, Vol. 21, no. 11, pp. 822-826.
42. Kolls J.K., Lindén A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity*, 2004, Vol. 21, no. 4, pp. 467-476.
43. Li L., Lu J., Liu J., Wu J., Zhang X., Meng Y., Wu X., Tai Z., Zhu Q., Chen Z. Immune cells in the epithelial immune microenvironment of psoriasis: emerging therapeutic targets. *Front. Immunol.*, 2024, Vol. 14, 1340677. doi: 10.3389/fimmu.2023.1340677.
44. Li N., Yamasaki K., Saito R., Fukushi-Takahashi S., Shimada-Omori R., Asano M., Aiba S. Alarmin function of cathelicidin antimicrobial peptide LL37 through IL-36 γ induction in human epidermal keratinocytes. *J. Immunol.*, 2014, Vol. 193, no. 10, pp. 5140-5148.
45. Lin A.M., Rubin C.J., Khandpur R., Wang J.Y., Riblett M., Yalavarthi S., Villanueva E.C., Shah P., Kaplan M.J., Bruce A.T. Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis. *J. Immunol.*, 2011, Vol. 187, no. 1, pp. 490-500.
46. Liu X., Shi Z., Lu S., Hong D., Qiu X., Tan G., Xiong H., Guo Q., Wang L. Enhanced Migratory Ability of Neutrophils Toward Epidermis Contributes to the Development of Psoriasis via Crosstalk With Keratinocytes by Releasing IL-17A. *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 13, 817040. doi: 10.3389/fimmu.2022.817040.
47. Martínez-Navarro F.J., Martínez-Menchón T., Mulero V., Galindo-Villegas J. Models of human psoriasis: Zebrafish the newly appointed player. *Dev. Comp. Immunol.*, 2019, Vol. 97, pp. 76-87.
48. McGeachy M.J., Cua D.J., Gaffen S.L. The IL-17 Family of cytokines in health and disease. *Immunity*, 2019, Vol. 50, no. 4, pp. 892-906.
49. Menter A., Krueger G.G., Paek S.Y., Kivelevitch D., Adamopoulos I.E., Langley R.G. Interleukin-17 and Interleukin-23: A Narrative Review of Mechanisms of Action in Psoriasis and Associated Comorbidities. *Dermatol. Ther.*, 2021, Vol. 11, pp. 385-400.

50. Mizutani K., Matsushima Y., Habe K., Yamanaka K. Interleukin-17-dressed neutrophil: Neutrophil does not produce but delivers interleukin-17 to lesional epidermis causing keratinocyte S100A expression. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.*, 2019, Vol. 85, no. 5, pp. 531-534.
51. Monin L., Gaffen S.L. Interleukin 17 family cytokines: signaling mechanisms, biological activities, and therapeutic implications. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 2018, Vol. 10, no. 4, a028522. doi: 10.1101/cshperspect.a028522.
52. Moos S., Mohebiany A.N., Waisman A., Kurschus F.C. Imiquimod-induced psoriasis in mice depends on the IL-17 signaling of keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.*, 2019, Vol. 139, no. 5, pp. 1110-1117.
53. Nagl S., Haas M., Lahmer G., Büttner-Herold M., Grabenbauer G.G., Fietkau R., Distel L.V. Cell-to-cell distances between tumor-infiltrating inflammatory cells have the potential to distinguish functionally active from suppressed inflammatory cells. *Oncoimmunology*, 2016, Vol. 5, no. 5, e1127494. doi: 10.1080/2162402X.2015.1127494.
54. Naik H.B., Natarajan B., Stansky E., Ahlman M.A., Teague H., Salahuddin T., Ng Q., Joshi A.A., Krishnamoorthy P., Dave J., Rose S.M., Doveikis J., Playford M.P., Prussick R.B., Ehrlich A., Kaplan M.J., Lockshin B.N., Gelfand J.M., Mehta N.N. Severity of psoriasis associates with aortic vascular inflammation detected by FDG PET/CT and neutrophil activation in a prospective observational study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2015, Vol. 35, no. 12, pp. 2667-2676.
55. Noordenbos T., Blijdorp I., Chen S., Stap J., Mul E., Cañete J.D., Lubberts E., Yeremenko N., Baeten D. Human mast cells capture, store, and release bioactive, exogenous IL-17A. *J. Leukoc. Biol.*, 2016, Vol. 100, no. 3, pp. 453-462.
56. O'Brien-Gore C., Gray E.H., Durham L.E., Taams L.S., Kirkham B.W. Drivers of inflammation in psoriatic arthritis: the old and the new. *Curr. Rheumatol. Rep.*, 2021, Vol. 23, no. 6, 40. doi: 10.1007/s11926-021-01005-x.
57. Paudel S., Ghimire L., Jin L., Jeansonne D., Jeyaseelan S. Regulation of emergency granulopoiesis during infection. *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 13, 961601. doi: 10.3389/fimmu.2022.961601.
58. Reich K., Papp K.A., Matheson R.T., Tu J.H., Bissonnette R., Bourcier M., Gratton D., Kunyetz R.A., Poulin Y., Rosoph L.A., Stingl G., Bauer W.M., Salter J.M., Falk T.M., Blödorn-Schlicht N.A., Hueber W., Sommer U., Schumacher M.M., Peters T., Kriehuber E., Lee D.M., Wieczorek G.A., Kolbinger F., Bleul C.C. Evidence that a neutrophil-keratinocyte crosstalk is an early target of IL-17A inhibition in psoriasis. *Exp. Dermatol.*, 2015, Vol. 24, no. 7, pp. 529-535.
59. Rice G., Rompolas P. Advances in resolving the heterogeneity and dynamics of keratinocyte differentiation. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 2020, Vol. 67, pp. 92-98.
60. Rodriguez-Rosales Y.A., Langereis J.D., Gorris M.A.J., van den Reek J.M.P.A., Fasse E., Netea M.G., de Vries I.J.M., Gomez-Muñoz L., van Cranenbroek B., Körber A., Sondermann W., Joosten I., de Jong E.M.G.J., Koenen H.J.P.M. Immunomodulatory aged neutrophils are augmented in blood and skin of psoriasis patients. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2021, Vol. 148, pp. 1030-1040.
61. Scapini P., Marini O., Tecchio C., Cassatella M.A. Human neutrophils in the saga of cellular heterogeneity: insights and open questions. *Immunol. Rev.*, 2016, Vol. 273, no. 1, pp. 48-60.
62. Schön M.P., Erpenbeck L. The Interleukin-23/Interleukin-17 Axis Links Adaptive and Innate Immunity in Psoriasis. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 1323. doi: 10.3389/fimmu.2018.01323.
63. Scudiero I., Zotti T., Ferravante A., Vessicelli M., Vito P., Stilo R. Alternative splicing of CARMA2/CARD14 transcripts generates protein variants with differential effect on NF-κB activation and endoplasmic reticulum stress-induced cell death. *J. Cell. Physiol.*, 2011, Vol. 226, no. 12, pp. 3121-3131.
64. Segura E., Touzot M., Bohineust A., Cappuccio A., Chiochia G., Hosmalin A., Dalod M., Soumelis V., Amigorena S. Human inflammatory dendritic cells induce Th17 cell differentiation. *Immunity*, 2013, Vol. 38, no. 2, pp. 336-348.
65. Shao S., Cao T., Jin L., Li B., Fang H., Zhang J., Zhang Y., Hu J., Wang G. Increased lipocalin-2 contributes to the pathogenesis of psoriasis by modulating neutrophil chemotaxis and cytokine secretion. *J. Invest. Dermatol.*, 2016, Vol. 136, no. 7, pp. 1418-1428.
66. Shao S., Fang H., Dang E., Xue K., Zhang J., Li B., Qiao H., Cao T., Zhuang Y., Shen S., Zhang T., Qiao P., Li C., Gudjonsson J.E., Wang G. Neutrophil extracellular traps promote inflammatory responses in psoriasis via activating epidermal TLR4/IL-36R crosstalk. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 746. doi: 10.3389/fimmu.2019.00746.
67. Shao S., Fang H., Zhang J., Jiang M., Xue K., Ma J., Zhang J., Lei J., Zhang Y., Li B., Yuan X., Dang E., Wang G. Neutrophil exosomes enhance the skin autoinflammation in generalized pustular psoriasis via activating keratinocytes. *FASEB J.*, 2019, Vol. 33, no. 6, pp. 6813-6828.
68. Sieminska I., Pieniawska M., Grzywa T.M. The immunology of psoriasis – current concepts in pathogenesis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2024, Vol. 66, pp. 164-191.
69. Simard J.-C., Cesaro A., Chapeton-Montes J., Tardif M., Antoine F., Girard D., Tessier P.A. S100A8 and S100A9 induce cytokine expression and regulate the NLRP3 inflammasome via ROS-dependent activation of NF-κB1. *PLoS ONE*, 2013, Vol. 8, no. 8, e72138. doi: 10.1371/journal.pone.0072138.
70. Skrzeczynska-Moncznik J., Zabieglo K., Osiecka O., Morytko A., Brzoza P., Drozd L., Kapinska-Mrowiecka M., Korkmaz B., Pastuszczak M., Kosalka-Wegiel J., Musial J., Cichy J. Differences in staining for neutrophil elastase and its controlling inhibitor SLPI reveal heterogeneity among neutrophils in psoriasis. *J. Invest. Dermatol.*, 2020, Vol. 140, no. 7, pp. 1371-1378.
71. Tamassia N., Arruda-Silva F., Calzetti F., Lonardi S., Gasperini S., Gardiman E., Bianchetto-Aguilera F., Gatta L.B., Girolomoni G., Mantovani A., Vermi W., Cassatella M.A. A reappraisal on the potential ability of human

neutrophils to express and produce IL-17 family members *in vitro*: failure to reproducibly detect it. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 795. doi: 10.3389/fimmu.2018.00795.

72. Teague H.L., Varghese N.J., Tsoi L.C., Dey A.K., Garshick M.S., Silverman J.I., Baumer Y., Harrington C.L., Stempinski E., Elnabawi Y.A., Dagur P.K., Cui K., Tunc I., Seifuddin F., Joshi A.A., Stansky E., Purmalek M.M., Rodante J.A., Keel A., Aridi T.Z., Carmona-Rivera C., Sanda G.E., Chen M.Y., Pirooznia M., McCoy J.P., Gelfand J.M., Zhao K., Gudjonsson J.E., Playford M.P., Kaplan M.J., Berger J.S., Mehta N.N. Neutrophil subsets, platelets, and vascular disease in psoriasis. *J. Am. Coll. Cardiol. Basic Trans. Science*, 2019, Vol. 4, no. 1, pp. 1-14.

73. Tollenaere M.A.X., Hebsgaard J., Ewald D.A., Lovato P., Garcet S., Li X., Pilger S.D., Tiirikainen M.L., Bertelsen M., Krueger J.G., Norsgaard H. Signalling of multiple interleukin (IL)-17 family cytokines via IL-17 receptor A drives psoriasis-related inflammatory pathways. *Br. J. Dermatol.*, 2021, Vol. 185, no. 3, pp. 585-594.

74. Villanueva E., Yalavarthi S., Berthier C.C., Hodgins J.B., Khandpur R., Lin A.M., Rubin C.J., Zhao W., Olsen S.H., Klinker M., Shealy D., Denny M.F., Plumas J., Chaperot L., Kretzler M., Bruce A.T., Kaplan M.J. Netting neutrophils induce endothelial damage, infiltrate tissues, and expose immunostimulatory molecules in systemic lupus erythematosus. *J. Immunol.*, 2011, Vol. 187, no. 1, pp. 538-552.

75. Wang M.C., Zhang S.S., Zheng G.X., Huang J., Songyang Z., Zhao X., Lin X. Gain-of-function mutation of card14 leads to spontaneous psoriasis-like skin inflammation through enhanced keratinocyte response to IL-17A. *Immunity*, 2018, Vol. 49, no. 1, pp. 66-79.

76. Wang Y., Nguyen T., He Q., Has O., Forouzesk K., Eom D.S. Cytoneme-mediated intercellular signaling in keratinocytes is essential for epidermal remodeling in zebrafish. *eLife*, 2025, Vol. 13, RP97400. doi: 10.7554/elife.97400.

77. Wang Z., Shi D. Research progress on the neutrophil components and their interactions with immune cells in the development of psoriasis. *Skin Res. Technol.*, 2023, Vol. 29, e13404. doi: 10.1111/srt.13404.

78. Wu M., Dai C., Zeng F. Cellular mechanisms of psoriasis pathogenesis: a systemic review. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.*, 2023, Vol. 16, pp. 2503-2515.

79. Yamanaka K., Yamagiwa A., Akeda T., Kondo M., Kakeda M., Habe K., Imafuku S., Sano S., Mizutani H. Neutrophils are not the dominant interleukin-17 producer in psoriasis. *J. Dermatol.*, 2017, Vol. 44, no. 7, pp. e170-e171.

80. Yang P., Li Y., Xie Y., Liu Y. Different faces for different places: heterogeneity of neutrophil phenotype and function. *J. Immunol. Res.*, 2019, Vol. 2019, 8016254. doi: 10.1155/2019/8016254.

81. Yu H., Feng H., Zeng H., Wu Y., Zhang Q., Yu J., Hou K., Wu M. Exosomes: The emerging mechanisms and potential clinical applications in dermatology. *Int. J. Biol. Sci.*, 2024, Vol. 20, no. 5, pp. 1778-1795.

82. Zhang C., Scholpp S. Cytonemes in development. *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 2019, Vol. 57, pp. 25-30.

Авторы:

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

Шишкова Ю.С. — д.м.н., профессор, профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Нефедьева Ю.В. — к.м.н., доцент, доцент кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Authors:

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

Shishkova Yu.S., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Microbiology, Virology, and Immunology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Nefedyeva Yu.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Dermatovenereology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Поступила 08.12.2025

Отправлена на доработку 18.01.2026

Принята к печати 16.03.2026

Received 08.12.2025

Revision received 18.01.2026

Accepted 16.03.2026

ЦИТОКИНЫ – МАРКЕРЫ РАННИХ НЕОНАТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Иванова Н.В.^{1,2}, Арсентьева Н.А.², Шатилло И.М.³, Романюк Ф.П.³

¹ СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 17 Святителя Николая Чудотворца», Санкт-Петербург, Россия

² ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

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

Резюме. Неонатальный период – это время, когда дети особенно уязвимы и подвергаются наибольшему риску летального исхода от инфекций, которые могли бы быть предотвращены при ранней диагностике и надлежащем лечении. Сложности ранней клинической диагностики определяют необходимость поиска маркера, который позволил бы отличить новорожденного с инфекцией от новорожденных с перинатальными симптомами, имитирующими инфекцию. Микробиологическое исследование крови часто чревато ложноотрицательными результатами, при этом доказана низкая чувствительность посевов крови у новорожденных. Молекулярные методы ПЦР обладают умеренной диагностической точностью и не могут заменить бактериологическое исследование крови в качестве эталонного стандарта. То же относится к определению уровней СРБ и ПКТ. Уровень идеального маркера должен быстро повышаться после контакта с патогеном до появления клинических признаков и столь же быстро снижаться после излечения инфекции, обладая высокой чувствительностью и специфичностью. Одними из маркеров начала развития инфекционного процесса служат цитокины, которые первыми синтезируются при распознавании бактерий паттерн-распознающими рецепторами. Их концентрация в плазме крови существенно увеличивается в первые часы после начала противинфекционного иммунного ответа. Поэтому оценка уровней цитокинов при развитии ранних неонатальных инфекций может внести существенный вклад в их диагностику и правильный выбор алгоритма лечения. В обзоре приведены данные по изучению уровней ряда цитокинов у новорожденных с неонатальными инфекциями и сепсисом, продемонстрирована их значимость в диагностике данных состояний. В целом исследования уровней цитокинов у новорожденных очень немногочисленны, и референсные уровни цитокинов для диагностики ранних неонатальных инфекций изучены недостаточно. Семейство цитокинов насчитывает несколько сотен медиаторов, и многие из них имеют важное значение в развитии воспалительной реакции и сепсиса, однако далеко не все они исследованы в плане изменения синтеза при развитии тяжелых инфекций, в т. ч. в неонатальном периоде. Видимо, одновременный анализ уровней нескольких цитокинов и соотношения их синтеза могут дать новые информативные данные для диагностики ранней неонатальной инфекции.

Ключевые слова: цитокины, хемокины, биомаркеры, иммунодиагностика, новорожденные, ранние неонатальные инфекции

Адрес для переписки:

Иванова Надежда Владимировна
СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 17
Святителя Николая Чудотворца»
190121, Россия, Санкт-Петербург,
ул. Декабристов, 40, лит. А.
Тел.: 8 (921) 333-21-40.
E-mail: 7901895@gmail.com

Address for correspondence:

Nadezhda V. Ivanova
Children's City Hospital No. 17
of St. Nicholas the Wonderworker
40A Dekabristov St
St. Petersburg
190121 Russian Federation
Phone: +7 (921) 333-21-40.
E-mail: 7901895@gmail.com

Образец цитирования:

Н.В. Иванова, Н.А. Арсентьева, И.М. Шатилло, Ф.П. Романюк «Цитокины – маркеры ранних неонатальных инфекций» // Медицинская иммунология, 2026. Т. 28, № 2. С. 309-320.
doi: 10.15789/1563-0625-СМО-3446

© Иванова Н.В. и соавт., 2026

Эта статья распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

N.V. Ivanova, N.A. Arsentieva, I.M. Shatillo, F.P. Romanyuk "Cytokines – markers of the early neonatal infections", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2026, Vol. 28, no. 2, pp. 309-320.
doi: 10.15789/1563-0625-СМО-3446

© Ivanova N.V. et al., 2026

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

DOI: 10.15789/1563-0625-СМО-3446

CYTOKINES – MARKERS OF THE EARLY NEONATAL INFECTIONS

Ivanova N.V.^{a, b}, Arsentieva N.A.^b, Shatillo I.M.^c, Romanyuk F.P.^c

^a Children's City Hospital No. 17 of St. Nicholas the Wonderworker, St. Petersburg, Russian Federation

^b Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

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

Abstract. Neonatal period is the time when children are extremely vulnerable and susceptible to lethal infectious complications that could be prevented due to early diagnostic procedures and adequate therapy. Problems with early clinical diagnostics determine the need for searching a marker which could help to differentiate newborn with infection from the newborn with perinatal symptoms resembling infection. Blood microbiological testing frequently gives false negative results, and newborn blood culture tests have low sensitivity. Molecular methods, especially PCR, have also moderate diagnostic accuracy, and can not replace bacteriological blood testing as a reference standard. The same problems exist with C-reactive protein and procalcitonin determination. Ideal marker's level must quickly rise after contact with pathogen prior to clinical symptoms onset and also quickly decrease after infection healing having high sensitivity and specificity. Cytokines are one of the markers for the infectious process beginning. These molecules are among first to be synthesized after bacterial recognition by pattern-recognition receptors. Their blood plasma concentrations significantly increase during first hours after antiinfectious immune response beginning. That is why cytokines levels determination during neonatal infections may serve as significant tool for early diagnostics and adequate choice for treatment strategy. In this review we tried to summarize existing data on cytokine levels in newborns with neonatal infections and sepsis, and data on its significance in diagnostic approaches. Studies on cytokine levels in newborns are few in number, and reference concentrations are not yet determined. Cytokine family consists of hundreds of molecules, most of them are important mediators of inflammation and sepsis. However not all of them are studied for blood level changes during severe infections in neonatal period. Probably simultaneous studies of several cytokine levels and their synthesis ratio could give new informative data for early neonatal infection diagnostics improvement.

Keywords: cytokines, chemokines, biomarkers, immunodiagnostics, newborn, early neonatal infection

Неонатальный период – это время, когда дети особенно уязвимы и подвергаются наибольшему риску летального исхода от инфекций. Ежегодно в мире умирает 2,3 млн новорожденных, при этом доля сепсиса и других бактериальных инфекций составляет 15% [50]. По данным ВОЗ (2025), 84% случаев смерти новорожденных от инфекций можно было бы предотвратить при ранней диагностике и надлежащем лечении. Клинические признаки ранних неонатальных инфекций, в частности внутриамниотической инфекции плода, часто незаметны и неспецифичны, клиническое течение быстрое и непредсказуемое. Прогрессирование ранней неонатальной инфекции является одной из самых частых причин поступления новорожденных в отделения реанимации и интенсивной терапии. Исключительно важной задачей является диагностика неонатальной инфекции на ранних стадиях развития заболевания. Отсрочка начала антибактериальной терапии у потенциально инфицированного ребенка неприемлема, т. к. решающее значение для снижения летальности имеет своевременное назначение этиотропного лечения. Антибиотикотерапию следует начинать как можно скорее, но обязательно в течение 1 часа после

принятия решения о лечении новорожденного с подозрением на раннюю неонатальную инфекцию [31].

Сложности ранней клинической диагностики определяют необходимость поиска маркера, который позволил бы отличить новорожденного с инфекцией от новорожденных с перинатальными симптомами, имитирующими инфекцию. Использование такого маркера позволило бы неонатологам своевременно выявлять новорожденных с истинной инфекцией и соответствующим образом проводить лечение. Неадекватное, порой чрезмерное применение антибиотиков может приводить к нарушению микробиома новорожденных с долгосрочными последствиями для здоровья, включая диабет, аллергические заболевания, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания [44]. Также следствием нерациональной антибиотикотерапии является рост развития устойчивости к противомикробным препаратам – явления, растущего тревожными темпами во всем мире.

Неонатальные бактериальные инфекции возникают в течение первых 28 дней жизни. Они могут прогрессировать до тяжелых, опасных для жизни состояний, таких как сепсис и менингит.

Неонатальные бактериальные инфекции обычно делятся на 2 группы в зависимости от пути передачи патогена. Инфекции, связанные с вертикальной передачей от матери к новорожденному до или во время родов, обычно проявляются в течение первых 72 часов жизни и называются неонатальными инфекциями с ранним началом или ранними неонатальными инфекциями [33]. Клинические признаки variabelны и неспецифичны (дыхательные расстройства, тахикардия, брадикардия, артериальная гипотензия, вялость, гипервозбудимость, судороги, непереносимость энтерального питания, раннее появление желтухи), часто совпадают с симптомами других неонатальных заболеваний, таких как респираторный дистресс-синдром, врожденные пороки сердца, синдром аспирации мекония, врожденная кишечная непроходимость и метаболические расстройства. Симптомы могут варьироваться от очень слабых в начале заболевания до очень тяжелых в случаях септического шока. Напротив, инфекции, возникающие при горизонтальной передаче бактериального патогена, чаще возникают после 72 часов жизни и обычно называются неонатальными инфекциями с поздним началом [33, 49]. Для пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных неонатальные инфекции с поздним началом по сути являются нозокомиальными.

Долгое время считалось, что ранний неонатальный сепсис в основном вызывается вертикальной передачей *Streptococcus agalactiae* и *Escherichia coli*. Однако исследования последних лет показали увеличение доли *Enterococcus faecium*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. в структуре возбудителей системных неонатальных инфекций, которые проявляются с первого дня жизни [47].

В различных регионах мира показатели заболеваемости и смертности от неонатальных инфекций различаются в зависимости от конкретных факторов, связанных с демографическим составом населения, медицинской инфраструктурой и финансовыми ресурсами [15]. По данным J.F. Samargo и соавт. [6], частота раннего неонатального сепсиса составляет 1-4 случая на 1000 живорождений. Летальность варьируется в зависимости от гестационного возраста новорожденного: от 2% до 3% у доношенных до более чем 20% у недоношенных. Метаанализ, проведенный S.E. Vakhuzen и соавт. [3], показал, что у младенцев, перенесших неонатальный сепсис, повышен риск неблагоприятных последствий, включая детский церебральный паралич, снижение умственного и психомоторного развития и ухудшение зрения. В то время как сепсис в основном анализируется независимо, многие мировые системы изучения здравоохранения, включая исследование глобального бремени болезней

(Global Burden of Disease), часто объединяют неонатальный сепсис и другие неонатальные бактериальные инфекции в одну группу из-за их общей этиологии, совпадающих клинических проявлений и последствий для общественного здравоохранения [21].

Частота встречаемости сепсиса у новорожденных в Российской Федерации в доступной литературе не продемонстрирована, что, вероятнее всего, обусловлено тем, что неонатальный сепсис не является основным заболеванием, а осложнением других патологических процессов (клинические рекомендации «Сепсис новорожденных», 2025) [2]. В данном контексте ранний неонатальный сепсис является конечной стадией развития других ранних неонатальных инфекций, таких как внутриамниотическая инфекция плода. Особенности кодирования заболевания: код МКБ 10 – Р 39.2 «Внутриамниотическая инфекция плода, не классифицированная в других рубриках»; код МКБ 10 – КМ Р 39.2 «Внутриамниотическая инфекция плода, поражающая новорожденного, не классифицированная в других рубриках».

На фоне течения инфекционного процесса отмечается активация про- и противовоспалительных цитокинов, контроль за синтезом которых в условиях иммунного дисбаланса значительно нарушен, что приводит к вторичному повреждению систем органов и развитию полиорганной дисфункции [38]. Сепсис – это угрожающее жизни состояние, когда ответ организма на инфекцию повреждает собственные ткани и органы. В целом неонатальный сепсис отличается от неонатальной инфекции отклоняющимся от нормы и несбалансированным иммунным ответом новорожденного с наличием органной дисфункции.

Иммунопатогенез раннего неонатального сепсиса

В норме иммунная система призвана защитить организм от патогенов. Однако иммунная система новорожденных изначально незрелая: снижение активности нейтрофилов, снижение концентрации комплемента ослабляют защиту организма от инфекции. Кроме того, у новорожденных при рождении снижено количество иммуноглобулинов, и они не могут сформировать адекватный количественный и качественный иммунный ответ против инфекционных агентов.

В первую очередь на патогены реагирует система врожденного иммунитета путем активации синтеза провоспалительных цитокинов и развития воспалительной реакции. Это особенно важно для новорожденных, т. к. адаптивный иммунный ответ на патогены у них еще окончательно не развит. Стрептококки группы В и кишечная палочка остаются наиболее часто вовлеченными микроорганизмами, известными экспрессией поверхностных факторов вирулентности, кото-

рые способствуют адгезии к слизистым оболочкам, инвазии в эпителиальные и эндотелиальные клетки с последующим проникновением возбудителя в кровотоки.

Начало развития врожденной иммунной защиты включает в себя обнаружение специфических микробных молекулярных структур, называемых патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (PAMP) [25, 29]. PAMP – это молекулярные структуры, которые являются консервативными, общими у многих разновидностей патогенных микроорганизмов и необходимы для их жизнедеятельности. Примерами молекулярных паттернов служат липолисахарид (LPS) грамотрицательных бактерий, пептидогликаны грамположительных бактерий. Они распознаются иммунной системой организма как чужие, прежде всего при активации врожденного иммунитета через паттерн-распознающие рецепторы (PRRs).

PRRs, обладающие свойством отличать свое от чужого, обладают способностью взаимодействовать с PAMP с целью их прямой нейтрализации или для запуска каскада провоспалительных реакций, в конечном итоге направленных на блокирование жизнедеятельности и удаление патогена из организма. Кроме того, при воспалении из поврежденных клеток высвобождаются молекулы, которые называются молекулярными паттернами опасности, в т. ч. ассоциированными с нарушениями структуры тканей (DAMP) [12]. При ранних неонатальных инфекциях в активации врожденного иммунного ответа центральную роль играют Toll-подобные рецепторы (TLR). TLR-2 распознает пептидогликаны грамположительных бактерий; TLR-4 специфичен к LPS грамотрицательных бактерий. При взаимодействии TLR с PAMP начинается продукция провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, интерферон- γ (IFN γ), фактор некроза опухоли (TNF), многие хемокины и ряд др. Последующие ответы на DAMP также стимулируют продукцию цитокинов. В результате эффектов цитокинов активируется воспалительная реакция для реализации всех возможных функций противоинфекционной защиты, однако при неконтролируемом избыточном синтезе цитокинов формируется фенотип сепсиса с участием неиммунологических звеньев патогенеза с включением в патологический процесс сердечно-сосудистой и дыхательной системы; гормонального, нейронального, биоэнергетического, метаболического и коагуляционного звеньев [48]. Если иммунный баланс не будет восстановлен, это провоспалительное состояние может привести к раннему летальному исходу от полиорганной недостаточности.

Традиционный взгляд на иммунопатогенез сепсиса заключается в том, что при его развитии

происходит формирование синдрома системного воспалительного ответа, после которого через некоторое время следует компенсаторный противовоспалительный ответный синдром. Эта парадигма была поставлена под сомнение неудачами многочисленных противовоспалительных стратегий, включая клинические испытания антицитокиновых препаратов, направленных на улучшение исходов сепсиса у взрослых. Новые данные, полученные у взрослых и детей, демонстрируют одновременный провоспалительный и противовоспалительный ответ, интенсивность соотношения которых определяет исход. Практически одновременное увеличение продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (трансформирующего фактора роста β , IL-4, IL-10, IL-11 и IL-13) возникает у новорожденных во время инфекции [27, 40]. Гиперпродукция противовоспалительных цитокинов выполняет функцию ограничения воспалительного ответа, но предрасполагает к развитию иммуносупрессии. Апоптоз лимфоцитов и других клеток иммунной системы также может быть причиной сепсис-индуцированной иммуносупрессии. Таким образом, основой иммунопатогенеза неонатального сепсиса является системная иммунная дисфункция с постоянным риском развития полиорганной недостаточности.

Диагностические маркеры ранних неонатальных инфекций

Длительное время «золотым стандартом» диагностики сепсиса считали микробиологическое исследование крови. Однако результаты исследования могут быть получены не ранее 3-х суток, что задерживает начало адекватной терапии. Пробы крови для выявления бактериемии получают пункцией периферических вен, минимальный рекомендуемый объем образца должен составлять 1 мл (для надежного выявления бактериемии требуется 2 мл крови), что бывает трудно выполнимым для новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Чувствительность посевов крови может быть снижена из-за проведения антибиотикотерапии у матери в родах, небольших объемов образцов и низкой бактериемии. Бактериологическое исследование крови чревато ложноотрицательными результатами, что делает его малоэффективным при ранней диагностике сепсиса [23]. Доказана низкая чувствительность посевов крови у новорожденных (положительные результаты составляют всего 35-50%) [51]. Следовательно, существующий общепринятый «золотой стандарт» диагностики, основанный на бактериологическом исследовании, не позволяет надежно исключить сепсис. Молекулярные методы, основанные на идентификации бактериальной ДНК/РНК в биологических образцах методом ПЦР, обладают умеренной диагностической точностью и не готовы

заменить бактериологическое исследование крови в качестве эталонного стандарта, но полезны в качестве дополнительных тестов при диагностике неонатального сепсиса [7].

В настоящее время в мире широко используются такие понятия, как «ранний неонатальный сепсис с отрицательным посевом» или «подозрение» на сепсис. Согласно утвержденным клиническим рекомендациям «Сепсис новорожденных» (2025) [2], неонатальный сепсис трактуется как подтвержденное или подозреваемое угрожающее жизни заболевание, обусловленное генерализацией инфекции и прогрессированием синдрома системной воспалительной реакции на фоне дисрегуляции иммунного ответа, приводящее к развитию полиорганной дисфункции в первые 28 суток жизни. За последние годы было предпринято несколько попыток найти более надежные альтернативы микробиологическому исследованию крови, но поиск идеального маркера продолжается.

D. Sharma и соавт. [39] были даны характеристики идеального маркера для раннего выявления новорожденных с неонатальным сепсисом. Было установлено, что идеальный маркер должен быстро повышаться после контакта с патогеном до появления клинических признаков и столь же быстро снижаться после излечения инфекции. Он должен обладать высокой чувствительностью (~100%) и специфичностью (> 85%) при диагностике неонатального сепсиса, с высокой отрицательной прогностической ценностью (~100%) и положительной прогностической ценностью (> 85%). Кроме того, он должен содержать достоверную информацию о том, когда начинать и когда прекращать антибактериальную терапию, чтобы снизить чрезмерное использование антибиотиков, сдержать развитие бактериальной резистентности и избежать существенного изменения микробиоты кишечника. Материнские факторы не должны влиять на кинетику маркера. Наконец, методы обнаружения маркеров должны быть простыми в исполнении, сопоставимыми в разных лабораториях, требовать очень небольшого количества биологического материала и быть экономически эффективными.

В настоящее время изучены различные маркеры неонатального сепсиса, но использование каждого из них имеет свои ограничения. Среди классических маркеров оценки ранней неонатальной инфекции обычно используют общий анализ крови [45]. Количество лейкоцитов варьируется в течение первых 12 часов жизни, поэтому серийный подсчет лейкоцитов с интервалом в несколько часов является более информативным. Лейкопения (число лейкоцитов < 5000/мм³) имеет более высокую прогностическую ценность, чем лейкоцитоз (число лейкоцитов > 40 000-50 000/мм³), но нормальное

количество лейкоцитов не исключает сепсис. Абсолютное число нейтрофилов (< 1000/мм³) в возрасте ≥ 6 часов может быть важным признаком с неблагоприятным прогнозом при раннем неонатальном сепсисе. Соотношение незрелых нейтрофилов к общему числу нейтрофилов (I:T) > 0,22 у недоношенных и > 0,27 у доношенных новорожденных является более специфичным и имеет хорошую прогностическую ценность. Однако соотношение I:T может быть повышено у 25-50% неинфицированных младенцев. Тромбоцитопения часто встречается при неонатальном сепсисе, но неспецифична и проявляется как поздний симптом.

Наиболее широко используемым биомаркером сепсиса у новорожденных является С-реактивный белок (СРБ) [16]. По сравнению с другими биомаркерами, СРБ относительно хорошо изучен, широко доступен, исследование быстрое и недорогое. СРБ – это белок острой фазы, вырабатываемый преимущественно гепатоцитами в ответ на действие провоспалительных цитокинов. Пороговым показателем СРБ, который обычно считается «положительным» или повышенным, является концентрация в сыворотке крови > 10 мг/л. Уровень СРБ в сыворотке крови начинает повышаться в течение 6-8 часов и достигает пика через 24-48 часов после начала инфекции [13], поэтому из-за его отсроченного подъема в ответ на инфекцию СРБ имеет неприемлемо низкую чувствительность в течение первых 24 часов для ранней диагностики неонатального сепсиса. При этом показано, что определение СРБ при раннем неонатальном сепсисе не способствует и не препятствует рациональному использованию антибиотиков [22].

Прокальцитонин (ПКТ) представляет собой полипептид, состоящий из 116 аминокислот, прогормон кальцитонина, в основном вырабатывается моноцитами и гепатоцитами и значительно повышается во время инфекций у новорожденных, детей и взрослых [17]. Повышенные уровни ПКТ в ответ на инфекцию могут быть обнаружены в течение 6 часов после ее начала, достигают пика через 18-24 часа и остаются повышенными до 48 часов (период полураспада ПКТ в периферической крови составляет ~24 часа) [4]. ПКТ классифицируется по времени обнаружения как маркер средней фазы и в условиях ранней неонатальной инфекции, когда забор крови производится вскоре после рождения, чувствительность составляет всего 49%. Для ПКТ характерно физиологическое повышение после рождения, что ограничивает его диагностическую ценность в первые 2-4 дня жизни [30]. Исследования показали, что ПКТ имеет наивысшую отрицательную прогностическую ценность (87-100%) для тяжелых бактериальных инфекций у новорожденных. Уровни ПКТ также хорошо коррелируют с тяже-

стью заболевания: низкие или неопределяемые уровни эффективно исключают сепсис [10]. Единичные значения определения уровней СРБ и ПКТ после рождения не должны использоваться в качестве руководства для принятия решения о начале или прекращении лечения антибиотиками. Комбинирование определения СРБ и ПКТ, а также динамическое исследование этих маркеров повышают их диагностическую информативность.

Таким образом, в предыдущие десятилетия ведущим в неонатологии являлось использование с диагностической целью классических (гематологических) маркеров. В настоящее время все большее значение в диагностике приобретает использование биомаркеров сепсиса, к которым относятся, кроме СРБ и ПКТ, цитокины и хемокины. На основе имеющихся данных о времени обнаружения маркеры можно разделить на три группы (рис. 1): ранняя фаза (провоспалительные цитокины: IL-6, IL-1ra, IL-8, TNF и др.), средняя фаза (ПКТ) и поздняя фаза (СРБ). Уникальная динамика появления и исчезновения специфических маркеров может быть полезна для возможного мультиплексного анализа с целью выявления случаев неонатальной инфекции независимо от стадии заболевания [19].

Цитокиновый профиль при раннем неонатальном сепсисе

Семейство интерлейкина-1

Семейство IL-1 представляет собой группу цитокинов, которые способствуют межклеточным и внутриклеточным взаимодействиям при воспалении. Семейство IL-1, в большей степени, чем любое другое семейство цитокинов, связано с врожденным иммунитетом. На сегодняшний день описано одиннадцать представителей семейства IL-1, в число которых входят семь провоспалительных цитокинов (IL-1 α , IL-1 β , IL-18,

IL-33, IL-36 α , IL-36 β и IL-36 γ), два рецепторных антагониста (IL-1ra и IL-36ra) и два противовоспалительных цитокина (IL-37 и IL-38) [18].

Связь между воспалением, опосредованным IL-1 β и неонатальным сепсисом широко описана в литературе. Еще в 1993 году было отмечено повышенное содержание IL-1 β в плазме крови у 10 новорожденных с клиническим сепсисом. С тех пор многие клинические испытания показали роль IL-1 β при неонатальном сепсисе, в том числе увеличение его уровней в пуповинной крови младенцев с ранним началом сепсиса и повышение уровней сывороточного IL-1 β у новорожденных с сепсисом [24]. Проспективное многоцентровое исследование [25], в котором было проведено обследование 21 новорожденного с клиническим сепсисом и 20 новорожденных без инфекции на биомаркеры, включая IL-1ra, IL-6, и СРБ, показало, что уровни IL-1ra и IL-6 увеличивались за 2 дня до постановки диагноза «сепсиса». Оба показателя оказались более эффективными в прогнозировании сепсиса по сравнению с СРБ. Среди других представителей семейства IL-1, IL-33 рассматривается как потенциальный биомаркер для прогнозирования неонатального сепсиса. В когорте из 152 новорожденных с риском раннего сепсиса сывороточный IL-33 был независимым предиктором сепсиса, с высокой предсказательной силой в сочетании с програнулином и ПКТ [52]. В более раннем исследовании также сообщалось об увеличении при неонатальном сепсисе уровня сывороточного IL-33, который снижался на 3-й и 7-й дни лечения антибиотиками [20].

Фактор некроза опухоли (TNF)

Основной биологической функцией является провоспалительное действие, регуляция апоптоза и межклеточного взаимодействия иммунокомпетентных клеток. Имеются данные о том, что TNF обнаруживается в плазме одновременно с появлением признаков и симптомов бактериальной инфекции. TNF чаще всего называют «медиатором смерти» из-за того, что именно TNF является основным медиатором септического шока у новорожденных и обширного повреждения тканей [42]. Системное высвобождение TNF может вызывать вазодилатацию и повышение сосудистой проницаемости, приводя к системному отеку, уменьшению объема крови и гипотензии, которая может прогрессировать до шока. Происходит стимуляция адгезии лейкоцитов и тромбоцитов, образование тромбов в мелких сосудах и потребление белков свертывания крови, что может привести к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию. Это состояние также может прогрессировать до полиорганной недостаточности и летального исхода у новорожденных с ранним началом заболевания. Исследования R. Pickler и соавт. [34] показали, что

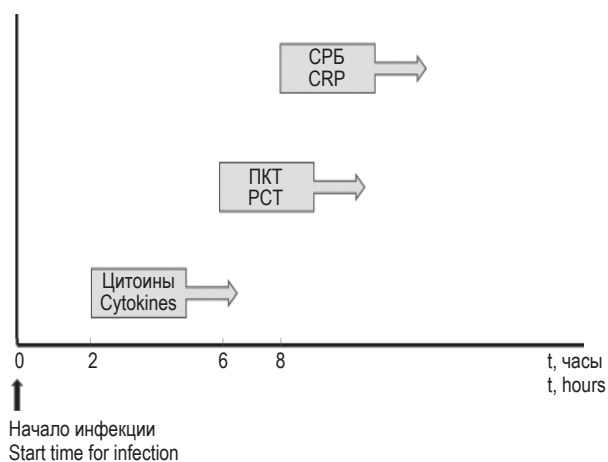


Рисунок 1. Сроки начала синтеза цитокинов, ПКТ и СРБ после начала ранней неонатальной инфекции

Figure 1. Start time for cytokines, procalcitonin and C-reactive protein synthesis after early neonatal infection beginning

высокие уровни TNF, IL-6 и IL-1 ассоциируются с сепсисом у новорожденных.

Предполагается, что TNF может служить маркером для прогнозирования раннего неонатального сепсиса. При использовании в сочетании с IL-6 чувствительность TNF может достигать 98,5% [41]. При бактериальных инфекционных заболеваниях уровни IL-10 и TNF, как правило, повышаются раньше, чем появляются клинические проявления у новорожденного [32]. Это повышение может помочь выявить неонатальную инфекцию на ранней стадии и назначить адекватное лечение. С другой стороны, продемонстрировано, что уровень TNF существенно не различался между больными и здоровыми новорожденными [36]. Расхождения между исследованиями могут быть связаны с тем, что кинетика продукции TNF у новорожденных изучена недостаточно. Кроме того, из-за короткого периода полураспада TNF и взаимодействия с растворимыми рецепторами его обнаружение затруднено. Таким образом, использование TNF как надежного биомаркера неонатального сепсиса требует дальнейшего изучения.

Семейство интерлейкина-6

Основными биологическими функциями IL-6 являются провоспалительное и иммунорегуляторное действие. IL-6 является биомаркером, изученным при ранней неонатальной инфекции больше, чем любой другой интерлейкин. IL-6 является особенно ранним маркером неонатального сепсиса, его продукция начинается в течение 2 часов после начала действия патогена, достигает максимума примерно через 6 часов и, наконец, снижается в течение следующих 24 часов [14].

Уровень IL-6 значительно повышается за 48 часов до начала клинической картины сепсиса. Ретроспективный анализ данных обследования 533 доношенных новорожденных, которые были госпитализированы с подозрением на ранний неонатальный сепсис, показал, что обнаружение повышенных уровней IL-6 может эффективно выявлять заболевания, в том числе ранние неонатальные инфекции и ранний неонатальный сепсис. IL-6 является более ранним маркером для выявления ранней неонатальной инфекции, чем последующее повышение уровня СРБ. Уровень IL-6 постоянно и достоверно повышался до повышения уровня СРБ, что позволило сэкономить время примерно на один день в процессе диагностики ранней неонатальной инфекции [37]. Значения $IL-6 \geq 40,1$ пг/мл были связаны с развитием любого типа неонатального сепсиса, в то время как значения $IL-6 \geq 44,9$ пг/мл были связаны с ранним сепсисом [26]. Наконец, недавние исследования показали, что IL-6 может быть использован для определения этиологии сепсиса. Был продемонстрирован значительно более выраженный воспалительный ответ при грамположительном сепсисе, чем при грамположительном;

при этом пороговый уровень 202 пг/мл для IL-6 дифференцировал грамотрицательный сепсис от грамположительного с чувствительностью 68% и специфичностью 58% [8].

Интерлейкин-27

IL-27 – это гетеродимерный цитокин семейства IL-12, причем некоторые исследователи связывают его и с семейством IL-6. Синтез IL-27 в основном осуществляется антигенпрезентирующими клетками, такими как дендритные клетки и макрофаги, при активации Toll-подобными рецепторами (TLR), особенно TLR4, что связывает его продукцию с инфекционными и аутоиммунными процессами. IL-27 обладает разнонаправленным влиянием на иммунный ответ, индуцирует продукцию IL-10, ограничивая гипервоспаление [1]. IL-27 является регулятором Т-клеток, обладающим в зависимости от условий развития иммунного ответа как провоспалительным, так и противовоспалительным действием. При сравнении индивидуальных значений IL-27 при раннем неонатальном сепсисе у новорожденных с положительным и отрицательным результатом посева крови было установлено, что медианные значения IL-27 были выше у новорожденных с положительным результатом посева крови и варьировались от 0 пг/мл до 220,41 пг/мл, тогда как у новорожденных с отрицательным результатом посева крови они находились в диапазоне от 0 пг/мл до 62,68 пг/мл. Поэтому можно считать, что IL-27 является перспективным биомаркером для ранней диагностики неонатального сепсиса [35].

Семейство интерлейкина-10

IL-10 подавляет синтез провоспалительных цитокинов, в основном оказывает противовоспалительное и иммуносупрессивное действие. У новорожденных во время инфекции практически одновременно с продукцией провоспалительных цитокинов происходит и увеличение уровней противовоспалительных цитокинов (TGF- β , IL-10). Повышение уровня как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов (главным образом IL-10) свидетельствует о сложном нарушении иммунного гомеостаза при неонатальном сепсисе [23]. Количественное измерение IL-10 может помочь неонатологам в прогнозировании тяжести инфекции: при значениях IL-10, превышающих 14 пг/мл, с чувствительностью 77,7% и специфичностью 87,8% можно диагностировать неонатальную инфекцию, с положительным прогностическим значением 73,6% и отрицательным прогностическим значением 90% [5]. В крови недоношенных новорожденных наблюдали повышенную концентрацию IL-10, индуцированную через TLR2 [27]. По мнению авторов, иммуномодуляция, связанная с IL-10 (моноклональные антитела против IL-10, антитела к рецепторам IL-10 или антитела к TLR1/2), может стать перспективным терапевтическим

вариантом в случаях тяжелых неонатальных воспалительных заболеваний.

Ранее было показано, что для диагностики сепсиса имеет значение не только изучение уровня IL-6, но и соотношения IL-6/IL-10, и эти результаты по клинической значимости превосходят измерение СРБ. Среди нескольких исследованных цитокинов показатели уровня IL-6 были наиболее информативными, а соотношение IL-6/IL-10 служило наиболее специфичным предиктором неонатального сепсиса [53]. Однако метаанализ, проведенный J. Liang и соавт. [28], показал, что исследования, посвященные роли цитокинов в диагностике неонатального сепсиса, различались по критериям включения новорожденных, методологии исследования, размеру выборки, диагностическим уровням цитокинов, что затрудняет интерпретацию при сопоставлении изучаемых групп новорожденных с сепсисом. Пороговое значение для IL-6 составляло от 10 пг/мл до 181 пг/мл, для IL-8 – от 54 пг/мл до 900 пг/мл, для IL-10 – от 14 пг/мл до 40 пг/мл. Чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность и отрицательная прогностическая ценность цитокинов в выбранных исследованиях различались.

Интерфероны

Основной биологической функцией интерферонов I и III типов является обеспечение противовирусной защиты, тогда как для интерферонов II типа (единственный представитель – IFN γ) главным является иммуномодулирующее действие. IFN γ – растворимый цитокин, секретируемый главным образом Th1-клетками, действие его направлено на стимуляцию клеток врожденного иммунитета, активацию макрофагов, активацию завершенности фагоцитоза, стимуляцию функций цитотоксических CD8⁺T-лимфоцитов и NK-клеток. В дополнение к этим хорошо описанным эффектам IFN γ , недавние исследования выявили ключевую роль этого цитокина в развитии сепсиса и дисфункции органов.

В обзоре, посвященном роли IFN γ в патогенезе сепсиса [43], предпринята попытка связать уровни IFN γ с эндотипами сепсиса. Показано, как чрезмерная провоспалительная реакция с высоким уровнем IFN γ , так и иммуносупрессия с низким уровнем IFN γ связаны с неблагоприятными исходами при сепсисе. Пилотные исследования показали положительное влияние рекомбинантного IFN γ на противодействие иммуносупрессии, связанной с низким уровнем этого цитокина. IFN γ индуцирует синтез макрофагами хемокинов CXCL9, CXCL10 и CXCL11 для привлечения В- и Т-лимфоцитов в очаги инфекции. Было показано, что индукция синтеза CXCL9 (но не CXCL10 и CXCL11), происходящая у подгруппы пациентов с высоким уровнем IFN γ , коррелирует с гипертрофическим фенотипом

сепсиса. Авторы сделали вывод, что связь уровнем IFN γ с исходом сепсиса делает этот ключевой регуляторный медиатор иммунитета главным кандидатом для терапевтических вмешательств в рамках «персонализированной медицины» при инфекции и сепсисе, особенно в сочетании с дополнительными биомаркерами, такими как CXCL9.

При исследовании потенциальной роли IFN γ как предиктора сепсиса у недоношенных было проведено обследование 80 недоношенных, из них 21 с сепсисом (3 ребенка с ранним неонатальным сепсисом, 17 с поздним неонатальным сепсисом). Уровни IFN γ и PCT в венозной крови были заметно повышены в группах с сепсисом по сравнению с контрольной группой. Полученные данные свидетельствуют о том, что уровни IFN γ в венозной крови, а не в плазме пуповинной крови, могут иметь прогностический потенциал в отношении развития сепсиса у недоношенных новорожденных [46].

Хемокины

Хемокины (хемотактические цитокины) – самое большое семейство среди цитокинов. Они регулируют миграцию различных типов лейкоцитов и функциональную активность ряда клеток иммунной системы. Хемокины – это небольшие полипептиды с молекулярной массой от 8 кДа до 12 кДа, имеющие до 80% гомологии в первичной аминокислотной последовательности. Молекулы хемокинов имеют дисульфидные связи между остатками цистеина, которые формируют уникальную пространственную конфигурацию молекул, нужную для проявления биологической активности. Расположение остатков цистеина позволяет разделить хемокины на 4 основные группы: СХС, СС, С и СХЗС, где «С» – цистеин, а «Х» – любой аминокислотный остаток. Данные особенности строения определяют биологическую активность различных хемокинов. СХС-хемокины, к которым относится IL-8, служат хемоаттрактантами в основном для нейтрофильных гранулоцитов, а СС-хемокины действуют на моноциты, лимфоциты и некоторых другие клетки. Экспрессия генов и синтез хемокинов наблюдается при развитии защитных реакций на внедрение патогенов. При этом главной задачей хемокинов является стимуляция миграции и активация различных типов лейкоцитов для обеспечения их участия в развитии врожденного и приобретенного иммунитета. Хемокины синтезируются в основном макрофагами, эндотелиальными и некоторыми другими клетками в очаге воспаления.

Среди СХС-хемокинов, регулирующих миграцию в ткани и функциональную активность самой многочисленной популяции лейкоцитов – нейтрофильных гранулоцитов, наиболее изучен IL-8, получивший в свое время порядко-

ТАБЛИЦА 1. ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЕЙ ЦИТОКИНОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ С СЕПСИСОМ И НЕОНАТАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

TABLE 1. CYTOKINE LEVELS CHANGES IN NEWBORNS WITH SEPSIS AND NEONATAL INFECTIONS

Цитокины Cytokines	Изменения уровней Level changes	Ссылки References
IL-1 β	↑	[11, 24, 34]
IL-1ra	↑	[25]
IL-33	↑	[20, 52]
IL-6	↑	[8, 11, 14, 26, 27, 34, 47, 52]
IL-10	↑	[5, 11, 27, 28, 32]
IL-17	↑	[11]
IL-27	↑	[35]
TNF	↑	[11, 25, 32, 41, 42]
IFN γ	↑	[46]
MIF	↑	[11]
Хемокины / chemokines: CXCL1, CXCL2, CXCL5, CXCL6, CXCL13, CXCL16, CCL2, CCL3, CCL8, CCL20, CCL23, CCL27, CX3CL1	↑	[11]

вый номер медиатора из группы интерлейкинов. Нейтрофильные гранулоциты могут сохранять в гранулах готовый синтезированный IL-8, что позволяет максимально быстро секретировать его после активации клеток. В числе самой многочисленной группы СС-хемокинов интересен CCL8, связывающийся с рецепторами CCR1, CCR2, CCR5 и играющий важную роль в противоинфекционном иммунитете в отношении широкого круга патогенов за счет координации привлечения в очаг инфекции и функциональной активации разных типов клеток, включая Т-лимфоциты, гранулоциты, моноциты, дендритные и НК-клетки. За счет этого происходит быстрое накопление клеток иммунной системы в очаге воспаления и очищение от патогена [9].

При исследовании уровней сывороточных цитокинов и хемокинов у доношенных новорожденных с сепсисом в сравнении со здоровыми детьми показано, что из 40 измеренных медиаторов повышенными оказались IL-6, IL-8, TNF, IL-1 β , MIF, CXCL13, CXCL1, CXCL2, CXCL5, CXCL6, CXCL16, CCL27, CCL2, CCL8, CCL3, CCL20, CCL23, CX3CL1, при этом уровни IL-17 и CCL20 особенно возрастали при позднем сепсисе [11]. Авторы делают вывод, что уровни ряда цитокинов и хемокинов повышаются в периферической крови при развитии симптомов неонатального сепсиса и, вероятно, они участвуют в иммунопатогенезе и в развитии повреждения тканей при данном состоянии. Результаты изучения уровней цитокинов у новорожденных с сепсисом и неонатальными инфекциями приведены в таблице 1.

В целом исследования уровней цитокинов при раннем и позднем сепсисе новорожденных очень немногочисленны, а референсные уровни цитокинов для диагностики ранних неонатальных инфекций изучены недостаточно. Единичные опубликованные исследования не позволяют найти репрезентативный маркер развития противоинфекционного иммунного ответа и формирования инфекционной патологии [53]. Ключевыми проблемами остаются раннее выявление бактериальной инфекции у новорожденных и адекватный подход к антимикробной терапии.

Таким образом, несмотря на проводимые исследования, вопросы диагностики ранней неонатальной инфекции и назначения антибактериальной терапии в настоящее время не могут быть решены на основе одного биомаркера. Семейство цитокинов насчитывает несколько сотен медиаторов, и многие из них имеют важное значение в развитии воспалительной реакции и сепсиса, однако далеко не все они исследованы в плане изменения синтеза при развитии тяжелых инфекций, в т. ч. при неонатальном сепсисе. Видимо, одновременный анализ уровней нескольких цитокинов и соотношения их синтеза может дать новые информативные данные для диагностики ранней неонатальной инфекции. Учитывая важность проблемы и необходимость оптимизации антибиотикотерапии, требуются дальнейшие исследования. Объединение результатов определения цитокинов и традиционных маркеров воспаления также может быть потенциальным решением, особенно при проведении последовательных измерений.

Список литературы / References

1. Коробова З.Р., Арсентьева Н.А., Тотолян А.А. IL-27 как эффекторное звено иммунного ответа при вирусных инфекциях // Инфекция и иммунитет, 2025. Т. 15, № 5. С. 837-845. [Korobova Z.R., Arsentieva N.A., Totolian A.A. IL-27 as effector molecule in viral infections and immunity. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2025, Vol. 15, no. 5, pp. 837-845. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-IAE-17947.
2. Сепсис новорожденных: клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации [Электронный ресурс]. М., 2025. 98 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/912_1 (дата обращения: 29.01.2026). [Neonatal sepsis: Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation [Electronic resource]. Moscow, 2025. 98 p. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/912_1 (date of access: January 29, 2026)].
3. Bakhuizen S.E., de Haan T.R., Teune M.J., van Wassenae-Leemhuis A.G., van der Heyden J.L., van der Ham D.P., Mol B.W. Meta-analysis shows that infants who have suffered neonatal sepsis face an increased risk of mortality and severe complications. *Acta Paediatr.*, 2014, Vol. 103, no. 12, pp. 1211-1218.
4. Boscarino G., Migliorino R., Carbone G., Davino G., Dell'Orto V., Perrone S., Principi N., Esposito S. Biomarkers of Neonatal Sepsis: Where We Are and Where We Are Going. *Antibiotics (Basel)*, 2023, Vol. 12, no. 8, 1233. doi: 10.3390/antibiotics12081233.
5. Boskabadi H., Maamouri G., Tavakol Afshari J., Mafinejad S., Hosseini G., Mostafavi-Toroghi H., Saber H., Ghayour-Mobarhan M., Ferns G. Evaluation of serum interleukins-6, 8 and 10 levels as diagnostic markers of neonatal infection and possibility of mortality. *Iran J. Basic Med. Sci.*, 2013, Vol. 16, no. 12, pp. 1232-1237.
6. Camargo J., Caldas J., Marba S. Early neonatal sepsis: prevalence, complications and outcomes in newborns with 35 weeks of gestational age or more. *Rev. Paul. Pediatr.*, 2021, Vol. 4, no. 40, e2020388. doi: 10.1590/1984-0462/2022/40/2020388.
7. Celik I., Demirel G., Uras N., Oguz E.S., Erdeve O., Dilmen U. The role of serum interleukin-6 and C-reactive protein levels for differentiating aetiology of neonatal sepsis. *Arch. Argent. Pediatr.*, 2015, Vol. 113, pp. 534-537.
8. Celik I.H., Hanna M., Canpolat F., Mohan Pammi. Diagnosis of neonatal sepsis: the past, present and future. *Pediatr. Res.*, 2022, Vol. 91, no. 2, pp. 337-350.
9. Chavez B., Kiaris H. Insights on the role of the chemokine CCL8 in pathology. *Cell Signal.*, 2025, Vol. 134, 111951. doi: 10.1016/j.cellsig.2025.111951.
10. Chen Q., Chen J., Zhong R. Diagnostic utility of combined serum procalcitonin and C-Reactive Proteins In Neonatal Sepsis. *Br. J. Hosp. Med. (Lond.)*, 2025, Vol. 86, no. 12, pp. 1-18.
11. Chen S., Kuang M., Qu Y., Huang S., Gong B., Lin S., Wang H., Wang G., Tao H., Yu J., Yang Z., Jiang M., Xie Q. Expression of Serum Cytokines Profile in Neonatal Sepsis. *Infect. Drug Resist.*, 2022, Vol. 15, pp. 3437-3445.
12. Cicchinelli S., Pignataro G., Gemma S., Piccioni A., Picozzi D., Ojetti V., Franceschi F., Candelli M. PAMPs and DAMPs in Sepsis: A review of their molecular features and potential clinical implications. *Int. J. Mol. Sci.*, 2024, Vol. 25, no. 2, 962. doi: 10.3390/ijms25020962
13. De Rose D., Ronchetti M., Martini L., Rechichi J., Iannetta M., Dotta A., Auriti C. Diagnosis and management of neonatal bacterial sepsis: current challenges and future perspectives. *Trop. Med. Infect. Dis.*, 2024, Vol. 9, no. 9, 199. doi: 10.3390/tropicalmed9090199.
14. Eichberger J., Resch B. Reliability of interleukin-6 alone and in combination for diagnosis of early onset neonatal sepsis: systematic review. *Front. Pediatr.*, 2022, Vol. 10, 840778. doi: 10.3389/fped.2022.840778.
15. Fleischmann-Struzek C., Goldfarb D., Schlattmann P., Schlapbach L., Reinhart K., Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir. Med.*, 2018, Vol. 6, no. 3, pp. 223-230.
16. Glaser M.A., Hughes L.M., Jnah A., Newberry D., Harris-Haman P.A. Neonatal Sepsis: A review of pathophysiology and current management strategies. *Adv. Neonatal Care*, 2021, Vol. 21, pp. 49-60.
17. Go H., Nagano N., Katayama D., Akimoto T., Imaizumi T., Aoki R., Hijikata M., Seimiya A., Kato R., Okahashi A., Morioka I. *Diagnostics (Basel)*, 2022, Vol. 12, no. 10, 2277. doi: 10.3390/diagnostics12102277.
18. Green E., Garrick S., Peterson B., Berger P., Galinsky R., Hunt R., Cho S., Bourke J., Nold M., Nold-Petry C. The role of the interleukin-1 family in complications of prematurity. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, Vol. 24, no. 3, 2795. doi: 10.3390/ijms24032795.
19. Gude S., Peddi N., Vuppalapati S., Venu Gopal S., Marasandra Ramesh H., Gude S. Biomarkers of neonatal sepsis: from being mere numbers to becoming guiding diagnostics. *Cureus*, 2022, Vol. 14, no. 3, e23215. doi: 10.7759/cureus.23215.
20. Halil H., Tayman C., Buyuktiryaki M., Okur N., Cakır U., Serkant U. Serum interleukin-33 as a biomarker in predicting neonatal sepsis in premature infants. *Comb. Chem. High Throughput Screen.*, 2018, Vol. 21, pp. 510-515.
21. Jiang K., Zhang Z., Huang X., Hao C., Huang H., Liu W., Fan L., Lu W. Global, regional, and national incidence and mortality of neonatal sepsis and other neonatal infections, 1990-2021 and predictions to 2050. *BMC Pediatr.*, 2025, Vol. 25, 711. doi: 10.1186/s12887-025-06044-2.
22. Kilpatrick R., Greenberg R., Hansen N., Shankaran S., Carlo W., Cotten C., Stoll B. Use and utility of C-reactive protein (CRP) in neonatal early-onset sepsis: a secondary analysis of a prospective surveillance study. *J. Perinatol.*, 2024, Vol. 45, no. 1, pp. 139-145.
23. Klingenberg C., Kornelisse R., Buonocore G., Maier R., Stocker M. Culture-Negative Early-Onset Neonatal Sepsis – At The Crossroad Between Efficient Sepsis Care And Antimicrobial Stewardship. *Front. Pediatr.*, 2018, Vol. 6, 285. doi: 10.3389/fped.2018.00285.

24. Kurt A., Aygun A., Godekmerdan A., Kurt A., Dogan Y., Yilmaz E. Serum IL-1beta, IL-6, IL-8, and TNF-alpha levels in early diagnosis and management of neonatal sepsis. *Mediat. Inflamm.*, 2007, Vol. 2007, 31397. doi: 10.1155/2007/31397.
25. Kuster H., Weiss M., Willeitner A., Detlefsen S., Jeremias I., Zbojan J., Geiger R., Lipowsky G., Simbruner G. Interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis 2 days before clinical manifestation. *Lancet*, 1998, Vol. 352, no. 9136, pp. 1271-1277.
26. Leal Y., Álvarez-Nemegyei J., Lavadores-May A., Girón-Carrillo J., Cedillo-Rivera R., Velazquez J. Cytokine profile as diagnostic and prognostic factor in neonatal sepsis. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 2019, Vol. 32, no. 17, pp. 2830-2836.
27. Leonardi L., Pennetta V., Laitano R., Carsetti R., Duse M., Fiore M., Natale F., Tarani L., Spalice A., Förster-Waldl E. Inflammatory signatures and immunomodulation in neonates: a pilot study. *Clin. Ter.*, 2025, Vol. 176, no. 3, pp. 350-357.
28. Liang J., Su Y., Wang N., Wang X., Hao L., Ren C. A meta-analysis of the association between inflammatory cytokine polymorphism and neonatal sepsis. *PLoS ONE*, 2024, Vol. 19, no. 6, e0301859. doi: 10.1371/journal.pone.0301859.
29. Medzhitov R., Janeway CA Jr. Innate immunity: the virtues of a nonclonal system of recognition. *Cell*, 1997, Vol. 91, no. 3, pp. 295-298.
30. Mwesigye P., Rizwan F., Alassaf N., Khan R. The role and validity of diagnostic biomarkers in late-onset neonatal sepsis. *Cureus*, 2021, Vol. 13, no. 8, e17065. doi: 10.7759/cureus.17065.
31. Neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment (NICE guideline NG195). Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng195>.
32. Odabasi I., Bulbul A. Neonatal Sepsis. *Sisli Etfal Hastan. Tip Bul.*, 2020, Vol. 54, no. 2, pp. 142-158.
33. Paucard L., Varga B., Kermorvant-Duchemin E., Huynh B., Watier L. Hospital admissions after early-onset neonatal bacterial infection management guidelines in France. *JAMA Netw. Open*, 2025, Vol. 8, no. 11, e2545436. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2025.45436.
34. Pickler R., Brown L., McGrath J., Lyon D., Rattican D., Cheng C., Howland L., Jallo N. Integrated review of cytokines in maternal, cord, and newborn blood: part II – associations with early infection and increased risk of neurologic damage in preterm infants. *Biol. Res. Nurs.*, 2010, Vol. 11, no. 4, pp. 377-386.
35. Rautela A., Garg J., Agarwal J., Raj N., Das A., Sen M. Evaluation of a novel serum marker, interleukin 27, in comparison to procalcitonin and C-reactive protein in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis in a tertiary care center in north India. *Int. J. Crit. Illn. Inj. Sci.*, 2024, Vol. 14, no. 4, pp. 181-187.
36. Santana C., Guindeo M., González G., García-Muñoz F., Saavedra P., Doménech E. Cord blood levels of cytokines as predictors of early neonatal sepsis. *Acta Paediatr.*, 2001, Vol. 90, no. 10, pp. 1176-1181.
37. Schleier M., Lubig J., Kehl S., Hébert S., Woelfle J., van der Donk A., Bär A., Reutter H., Hepp T., Morhart P. Diagnostic Utility of interleukin-6 in early-onset sepsis among term newborns: impact of maternal risk factors and CRP evaluation. *Children (Basel)*, 2023, Vol. 11, no. 1, 53. doi: 10.3390/children11010053.
38. Shankar-Hari M., Phillips G., Levy M., Seymour C., Liu V., Deutschman C., Angus D., Rubenfeld G., Singer M. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016, Vol. 315, no. 8, pp. 775-787.
39. Sharma D., Farahbakhsh N., Shastri S., Sharma P. Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: A literature review. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 2018, Vol. 31, no. 12, pp. 1646-1659.
40. Sikora J., Chlebna-Sokol D., Krzyzanska-Oberbek A. Proinflammatory cytokines (IL-6, IL-8), cytokine inhibitors (IL-6sR, sTNFR2) and anti-inflammatory cytokines (IL-10, IL-13) in the pathogenesis of sepsis in newborns and infants. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)*, 2001, Vol. 49, no. 5, pp. 399-404.
41. Silveira R., Procianny R. Evaluation of interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1beta for early diagnosis of neonatal sepsis. *Acta Paediatr.*, 1999, Vol. 88, no. 6, pp. 647-650.
42. Simonsen K., Anderson-Berry A., Delair S., Dele Davies H. Early-onset neonatal sepsis. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2014, Vol. 27, no. 1, pp. 21-47.
43. Thomas-Rüddel D., Giamarellos-Bourboulis E., Neumann C., Briegel J., Roquilly A., Annane D., Wetzker R., Bauer M.; iRECORDS study group. IFN γ in human sepsis: a scoping review. *Ann. Intensive Care*, 2025, Vol. 15, 112. doi: 10.1186/s13613-025-01534-z.
44. van Leeuwen L., Fourie E., van den Brink G., Bekker V., van Houten M. Diagnostic value of maternal, cord blood and neonatal biomarkers for early-onset sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2024, Vol. 30, no. 7, pp. 850-857.
45. Vasilescu D., Dan A., Stefan L., Vasilescu S., Dima V., Cirstoiu M. Assessment of culture-negative neonatal early-onset sepsis: risk factors and utility of currently used serum biomarkers. *Children (Basel)*, 2025, Vol. 12, no. 3, 355. doi: 10.3390/children12030355.
46. Vucic J., Vucic M., Stankovic T., Stamenkovic H., Stankovic S., Zlatanovic D. Potential role of IFN- γ and IL-5 in sepsis prediction of preterm neonates. *Open Med. (Warsz.)*, 2021, Vol. 16, no. 1, pp. 139-145.
47. Wen S., Ezure Y., Rolley L., Spurling G., Lau C., Riaz S., Paterson D., Irwin A. Gram-negative neonatal sepsis in low- and lower-middle-income countries and WHO empirical antibiotic recommendations: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.*, 2021, Vol. 18, no. 9, e1003787. doi: 10.1371/journal.pmed.1003787.
48. Wiersinga W., Leopold S., Cranendonk D., van der Poll T. Host innate immune responses to sepsis. *Virulence*, 2014, Vol. 5, no. 1, pp. 36-44.

49. World Health Organization. WHO recommendations for management of serious bacterial infections in infants aged 0-59 days. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240102903>.
50. World Health Organization. WHO releases new target product profile for diagnostic tests to detect serious bacterial infections in young infants. Available at: <https://www.who.int/news/item/06-08-2025-who-releases-new-tpp-for-diagnostic-tests-to-detect-serious-bacterial-infections-in-young-infants>.
51. Wynn J., Polin R. Progress in the management of neonatal sepsis: The importance of a consensus definition. *Pediatr. Res.*, 2018, Vol. 83, no. 1-1, pp. 13-15.
52. Yang K., He Y., Xiao S., Ai Q., Yu J. Identification of progranulin as a novel diagnostic biomarker for early-onset sepsis in neonates. *Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2020, Vol. 39, no. 12, pp. 2405-2414.
53. Ye Q., Du L., Shao W., Shang S. Utility of cytokines to predict neonatal sepsis. *Pediatr. Res.*, 2017, Vol. 81, no. 4, pp. 616-621.

Авторы:

Иванова Н.В. – врач – анестезиолог-реаниматолог СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 17 Святителя Николая Чудотворца»; младший научный сотрудник ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Арсентьева Н.А. – к.б.н., старший научный сотрудник ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Шатилло И.М. – к.м.н., доцент кафедры педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Романюк Ф.П. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Ivanova N.V., Anaesthesiologist-Reanimatologist, Children's City Hospital No. 17 of St. Nicholas the Wonderworker; Junior Researcher, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Arsentieva N.A., PhD (Biology), Senior Researcher, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Shatillo I.M., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Pediatrics and Neonatology, I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Romanyuk F.P., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Pediatrics and Neonatology, I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

ТРОМБОЦИТАРНО-МОНОЦИТАРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ И ИХ ВОЗМОЖНАЯ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ

**Павлов О.В., Чепанов С.В., Перетяtko И.С., Мозговая Е.В.,
Коган И.Ю., Сельков С.А.**

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Беременность характеризуется особым состоянием системы гемостаза и иммунной системы, при котором наблюдается активация их компонентов. Гиперактивация тромбоцитов и моноцитов может являться фактором, вызывающим различные осложнения беременности, в частности преэклампсию. При этом патогенетическая роль тромбоцитарно-моноцитарных комплексов (ТМК), которые представляют интерес в качестве диагностического маркера и в качестве терапевтической мишени, исследована недостаточно. Целью исследования было определение количественных изменений в содержании и фенотипических характеристиках ТМК периферической крови при преэклампсии, а также оценка влияния тромбоцитов на экспрессию поверхностных маркерных белков моноцитов при физиологическом и патологическом течении беременности. Исследуемые группы составили женщины в возрасте 24–42 года с диагнозом тяжелая преэклампсия (35–41 недель беременности) и женщины с неосложненной (физиологической) беременностью (33–41 недель беременности). В общей популяции и субпопуляциях моноцитов периферической крови пациенток методами точной цитофлуориметрии определяли содержание ТМК и уровни экспрессии CD62P, CD11b, CD86, CD162, HLA-DR, TREM-1 как в составе комплексов, так и в свободно циркулирующих клетках. Установлено, что при преэклампсии уровень ТМК повышен (29,3% всей популяции моноцитов) в сравнении с беременностью, протекающей без осложнений (17,5%), и это повышение происходит за счет двух субпопуляций моноцитов, их формирующих: классических и промежуточных. При этом в ТМК отмечено повышение уровней экспрессии поверхностных антигенов CD62P, CD162, HLA-DR, CD86, TREM-1, CD11b, характеризующих активацию тромбоцитов и моноцитов. Фракции классических, промежуточных и неклассических моноцитов вносили различный вклад в изменение уровней экспрессии активационных маркеров моноцитов, связанное с преэклампсией. Сравнение ТМК и свободно циркулирующих моноцитов показало, что изменения поверхностного антигенного фенотипа моноцитов в составе ТМК обусловлены как влиянием тромбоцитов, так и другими факторами. При преэклампсии наблюдается индуцированное тромбоцитами усиление провоспалительных и адгези-

Адрес для переписки:

*Павлов Олег Владимирович
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
акушерства, гинекологии и репродуктологии
имени Д.О. Отта»
199034, Россия, Санкт-Петербург,
Менделеевская линия, 3
Тел.: 8 (812) 328-98-50.
Факс: 8 (812) 323-75-45.
E-mail: ovpavlov@hotmail.com*

Address for correspondence:

*Oleg V. Pavlov
D.O. Ott Research Institute of Obstetrics,
Gynecology and Reproductive Medicine
3 Mendeleevskaya Line
St. Petersburg
199034 Russian Federation
Phone: +7 (812) 328-98-50.
Fax: +7 (812) 323-75-45.
E-mail: ovpavlov@hotmail.com*

Образец цитирования:

*О.В. Павлов, С.В. Чепанов, И.С. Перетяtko,
Е.В. Мозговая, И.Ю. Коган, С.А. Сельков
«Тромбоцитарно-моноцитарные комплексы и их
возможная роль в патогенезе преэклампсии»
// Медицинская иммунология, 2026. Т. 28, № 2. С. 321-338.
doi: 10.15789/1563-0625-PMC-2941*

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

For citation:

*O.V. Pavlov, S.V. Chepanov, I.S. Peretyatko, E.V. Mozgovaya,
I.Yu. Kogan, S.A. Selkov "Platelet-monocyte complexes
and their potential role in the pathogenesis of preeclampsia",
Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya,
2026, Vol. 28, no. 2, pp. 321-338.
doi: 10.15789/1563-0625-PMC-2941*

*© Pavlov O.V. et al., 2026
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-PMC-2941*

онных свойств моноцитов, что проявляется в повышение уровней экспрессии TREM-1 и CD11b в ТМК. В то же время повышение уровней экспрессии HLA-DR и CD86 в моноцитах не связано с их взаимодействием с тромбоцитами. Полученные результаты свидетельствуют о том, что преэклампсия сопровождается повышением содержания ТМК в периферической крови и активацией моноцитов в составе ТМК, демонстрируют иммуномодуляторное влияние тромбоцитов, а также дают обоснования значимости определения паттернов экспрессии поверхностных антигенных маркеров ТМК в диагностических и терапевтических целях.

Ключевые слова: беременность, преэклампсия, тромбоциты, моноциты, тромбоцитарно-моноцитарные комплексы, антигенный фенотип, иммуномодуляция

PLATELET-MONOCYTE COMPLEXES AND THEIR POTENTIAL ROLE IN THE PATHOGENESIS OF PREECLAMPSIA

Pavlov O.V., Chepanov S.V., Peretyatko I.S., Mozgovaya E.V., Kogan I.Yu., Selkov S.A.

D. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Pregnancy represents the state with particularly activated constituents of hemostasis and immune systems. Hyperactivation of platelets and monocytes may be a causative factor for pregnancy complications including preeclampsia. The pathogenetic role of platelet-monocyte complexes (PMC), recognized as diagnostic marker and therapeutic target, is poorly investigated. The aim of the study was to determine quantitative changes in the peripheral blood PMC level and antigenic phenotype in preeclampsia, and to evaluate effects of platelets on the expression of monocyte surface marker proteins in normal and pathological pregnancy. The tested groups included third trimester pregnant women diagnosed with severe preeclampsia (35–41 weeks of gestation) and women with uncomplicated (physiological) pregnancies (33–41 weeks of gestation). All participants were between the age of 24 and 42 years. PMC levels and CD62P, CD11b, CD86, CD162, HLA-DR, TREM-1 expressed by PMC and free circulating cells were determined by flow cytometry in the peripheral blood total monocytes and monocyte subpopulations. It was found that PMC level increased (29.2% of total monocyte population) when compared to uncomplicated pregnancy (17.5%), and this augmentation was ensured by two PMC-forming monocyte subpopulations: classical and intermediate. Moreover, expression levels of platelet and monocyte activation markers CD62P, CD162, HLA-DR, CD86, TREM-1, CD11b were significantly higher in preeclampsia. The fractions of classical, intermediate and non-classical monocytes differently contributed to preeclampsia-associated changes in the expression levels of monocyte activation markers. Comparison of PMC and free circulating monocytes demonstrated that observed changes in the surface antigenic phenotype of monocytes within PMC were ensured by platelets and other factors. In preeclampsia, platelet-induced augmentation of monocyte inflammatory and adhesive capacities displayed itself in the increased TREM-1 and CD11b expression. In contrast, increased levels of HLA-DR and CD86 in monocytes were not induced by the interaction with platelets. The results of the study suggest that preeclampsia is accompanied by increased peripheral blood PMC levels and activation of monocytes within PMC, demonstrate immunomodulatory effect of platelets, and provide a rationale for the evaluation of expression patterns of PMC surface antigenic markers with diagnostic and therapeutic purposes.

Keywords: pregnancy, preeclampsia, platelets, monocytes, platelet-monocyte complexes, antigenic phenotype, immunomodulation

Исследование выполнено на основе темы ФНИ № 122041500062-5 «Оптимизация методов предикции, профилактики и лечения «больших акушерских синдромов», а также стратегии родоразрешения у беременных из групп высокого риска, с целью улучшения акушерских и перинатальных исходов».

Введение

Беременность характеризуется особым состоянием двух важнейших физиологических систем, обеспечивающих гомеостаз организма: системы гемостаза и иммунной системы. С одной стороны, при беременности возникает феномен гиперкоагуляции (повышение уровня факторов

свертывания крови, снижение уровня естественных антикоагулянтов и фибринолитической активности) как адаптивный механизм предотвращения кровотечения [17]. С другой стороны, происходят изменения, позволяющие говорить о формировании особого типа воспалительного ответа при беременности: переключение иммунного ответа с Th1 на Th2, увеличение количества регуляторных Т-лимфоцитов (Treg), активация клеток врожденного звена иммунитета [11]. При физиологическом течении беременности наблюдается активация тромбоцитов [12, 37, 38] и моноцитов [11, 42], однако чрезмерная активация этих и других компонентов системы гемостаза и иммунной системы может служить причиной или дополнительным патофизиологическим фактором различных осложнений беременности.

Активированные тромбоциты вступают в непосредственный контакт с клетками иммунной системы, циркулирующими в периферической крови, образуя гетеротипические агрегаты — тромбоцитарно-лейкоцитарные комплексы — за счет взаимодействия поверхностных молекул, экспонированных на поверхности тромбоцитов и лейкоцитов, основную роль среди которых играет пара Р-селектин (CD62P) — PSGL-1 (CD162) [1, 41]. Тромбоцитарно-моноцитарные комплексы (ТМК) являются наиболее многочисленными и наиболее стабильными среди агрегатов, сформированных тромбоцитами и лейкоцитами [35], и представляют собой связующее звено между процессами тромбообразования и воспаления, тесная взаимосвязь которых нашла свое отражение в термине «тромбовоспаление» (thromboinflammation) [29]. Следствием взаимодействия моноцитов с активированными тромбоцитами может быть не только увеличение количества циркулирующих ТМК, но и фенотипические и функциональные изменения моноцитов, затрагивающие всю популяцию или отдельные субпопуляции и приводящие к нарушению физиологических процессов.

Внимание исследователей привлекает патофизиологическая роль ТМК, которые представляют интерес и в качестве диагностического маркера, и в качестве терапевтической мишени. Получены экспериментальные данные, свидетельствующие о количественных и качественных изменениях ТМК при патологических состояниях, носящих характер воспаления (тромбовоспаления). В первую очередь, это сердечно-сосудистые заболевания и атеросклероз, при которых наблюдается корреляция между клиническими показателями этих заболеваний и уровнем ТМК в периферической крови [2, 24, 46]. Повышение содержания ТМК и других тромбоцитарно-лейкоцитарных комплексов отмечалось при сахарном диабете [9,

15, 45], ишемическом инсульте [21, 28, 39], хронической обструктивной болезни легких [3, 26], заболеваниях печени [34] и почек [5, 14, 44], а также при бактериальных [22, 33, 43] и вирусных [19, 20, 23, 33] инфекциях. В последние годы накапливаются данные об участии ТМК в патогенезе осложнений, вызванных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), в частности пневмонии [18, 40], и причинно-следственной связи между формированием тромбоцитарно-лейкоцитарных комплексов и возникновением тромботических явлений, характерных для этой инфекции [6].

Репродуктивные патологии, которые объединяют в понятие «большие акушерские синдромы», имеют различную этиологию, но общие патогенетические механизмы: недостаточное ремоделирование маточных артерий, эндотелиальная дисфункция, нарушения системы гемостаза и иммунной системы [7, 8, 32]. Одной из таких патологий является преэклампсия, которая представляет собой мультисистемное заболевание и характеризуется повышенным артериальным давлением в сочетании с протеинурией, отеками и полиорганной недостаточностью. Преэклампсия остается одной из основных причин преждевременных родов, а также материнской и перинатальной смертности и морбидности [30]. Патогенез этого заболевания обусловлен эндотелиальной дисфункцией, активацией тромбоцитов и системным воспалительным ответом. Сведения о тромбоцитарно-моноцитарных взаимодействиях при преэклампсии единичны и противоречивы. Одна группа исследователей обнаружила у пациенток с преэклампсией повышенный уровень активации тромбоцитов, что выразилось в усилении экспрессии Р-селектина (CD62P) на поверхности тромбоцитов, увеличении количества тромбоцитарных микрочастиц, экспрессирующих Р-селектин и содержания тромбоцитарно-моноцитарных агрегатов в периферической крови [25]. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* было показано, что активированные тромбоциты индуцируют секрецию моноцитами в составе ТМК растворимой формы рецептора FIt-1 (sFIt-1), которая является патогенетическим фактором преэклампсии, способствуя повышению уровня sFIt-1 в циркуляции [27]. Эти данные позволяют сделать предположение о том, что взаимодействие активированных тромбоцитов с моноцитами может лежать в основе одного из механизмов патогенеза преэклампсии. Однако в другом исследовании при сравнении групп женщин с преэклампсией, нормотензивных беременных и небеременных не было обнаружено существенных различий ни в степени активации тромбоцитов, ни в количестве ТМК, ни в уровнях

экспрессии тканевого фактора моноцитами [13]. Таким образом, вопрос о роли ТМК в патогенезе преэклампсии остается открытым.

При преэклампсии под действием провоспалительных факторов, продуцируемых плацентой происходит изменение активационного статуса моноцитов [10], поэтому, вступая в контакт с тромбоцитами при формировании ТМК, моноциты уже могут находиться в состоянии повышенной активации. Следовательно, фенотипические и функциональные изменения моноцитов в составе ТМК могут быть обусловлены как взаимодействием с тромбоцитами, так и предсуществующей активацией свободных моноцитов. При изучении морфофункциональных свойств моноцитов в составе ТМК важно дифференцировать эти два пути активации.

Моноциты представляют собой гетерогенную популяцию, которую, согласно современным представлениям, в соответствии со степенью экспрессии поверхностных антигенов CD14 и CD16 подразделяют на три субпопуляции: основная субпопуляция классических моноцитов (CD14⁺⁺CD16⁻) и две минорные фракции промежуточных (CD14⁺⁺CD16⁺) и неклассических моноцитов (CD14⁺CD16⁺⁺) [47]. Три субпопуляции моноцитов различаются функционально, демонстрируют разные паттерны экспрессии поверхностных антигенных маркеров, цитокинов и хемокинов, и каждая субпопуляция может выполнять свою роль при физиологических и патологических состояниях [31]. Остается невыясненным вклад отдельных субпопуляций в формирование ТМК и степень их участия в патогенезе преэклампсии.

Целью нашего исследования было определение количественных изменений в содержании и фенотипических характеристиках ТМК на уровне всей популяции и отдельных субпопуляций моноцитов периферической крови при преэклампсии, а также сравнительная оценка влияния тромбоцитов на экспрессию поверхностных маркерных белков моноцитов при физиологическом и патологическом развитии беременности.

Материалы и методы

Исследуемые группы: беременные женщины с диагнозом «тяжелая преэклампсия» (срок беременности – 35-41 недель) и женщины с неосложненной (физиологической) беременностью в третьем триместре (срок беременности – 33-41 недель). Возраст пациенток составлял от 24 до 42 лет. Проведение исследования было одобрено решением Этического комитета ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» (протокол № 114 от 14.12.2021 г.).

Образцы периферической крови получали из локтевой вены посредством пункции иглой 21G в вакутейнер с антикоагулянтом (3,8% цитрата натрия). Чтобы исключить посттравматическую агрегацию тромбоцитов, первые 3-5 мл крови не использовали для анализа. Лабораторные исследования начинали не позднее, чем через 20 мин после взятия крови. К 100 мкл крови добавляли меченные флуорохромами моноклональные антитела к следующим антигенам: CD45-PerCP, CD14-AlexaFluor® 700, CD41a-APC, CD16-PE-Cy7™, CD62P-FITC, CD86-FITC, HLA-DR-FITC, CD162-PE, CD11b-PE, TREM-1-PE (все антитела – BD Biosciences, США), CD40-FITC, CD163-FITC (все антитела – BioLegend, США). В качестве изотипического контроля использовали неспецифические антитела, меченные соответствующими флуорохромами. Инкубировали 20 мин в темноте при комнатной температуре. По окончании инкубации проводили лизис эритроцитов, добавляя десятикратный объем раствора BD FACS™ Lysing Solution (BD Biosciences, США). Пробы центрифугировали (300 g, 5 мин), отбирали надосадочную жидкость и ресуспендировали осадок в 200 мкл BD FACS™ Lysing Solution. Анализ образцов проводили на проточном цитофлуориметре FACSCanto II (Becton Dickinson, США). Обработку полученных данных проводили с помощью программного обеспечения FACSDiva (BD Biosciences, США). На двумерной гистограмме с координатами SSC/CD45 выделяли регион, соответствующий моноцитам, в котором анализировали 20 000 событий. Для идентификации свободных моноцитов и ТМК выделенный регион анализировали на двумерной гистограмме с координатами CD14/CD41a. К свободным моноцитам относили события с фенотипом CD14⁺CD41a⁻, ТМК определяли как события с двойной положительной окраской – CD14⁺CD41a⁺. В каждой из этих популяций определяли экспрессию поверхностных антигенов с помощью специфических моноклональных антител. Для идентификации субпопуляций моноцитов, соответствующий регион на двумерной гистограмме SSC/CD45 проецировали на двумерную гистограмму с координатами CD14/CD16, где выделяли три субпопуляции моноцитов согласно принятой классификации: классические (CD14⁺⁺CD16⁻), промежуточные (CD14⁺⁺CD16⁺) и неклассические (CD14⁺CD16⁺⁺). В каждой из субпопуляций определяли свободные моноциты и ТМК по отсутствию или наличию CD41a соответственно, а также экспрессию ряда поверхностных антигенов. Измеряемые параметры: доля (%) положительно окрашенных клеток и медианная интенсивность флуоресценции (MFI). Статистическую обработку полученных данных проводили

ли с помощью прикладного пакета программы GraphPad Prism v. 8.0.1. Соответствие полученных данных нормальному распределению оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. В зависимости от результатов теста для оценки различий между группами применяли методы параметрической (t-тест) и непараметрической (тест Манна–Уитни) статистики. При сравнении фенотипических характеристик моноцитов в составе ТМК и свободных моноцитов оценку статистической значимости различий проводили с использованием парного t-теста и непараметрического критерия Уилкоксона.

Результаты

В периферической крови пациенток с тяжелой преэклампсией наблюдалось повышенное содержание ТМК (29,3% всей популяции моноцитов) в сравнении с пациентками, у которых беременность протекала без осложнений (17,5%) (рис. 1А). В субпопуляциях классических, промежуточных и неклассических моноцитов доля ТМК составила, соответственно, 17,4%, 18,3%, 13,2% (физиологическая беременность) и 29,3%, 28,1%, 17,3% (преэклампсия). Поскольку при формировании ТМК основная связь между тромбоцитами и моноцитами осуществляется за счет взаимодействия Р-селектина (CD62), высвобождаемого из альфа-гранул тромбоцита при его активации, с лигандом PSGL-1 (CD162) на поверхности моноцита, мы определяли экспрессию этих маркеров в ТМК при физиологическом и патологическом течении беременности. Хотя

мы не наблюдали значимого увеличения количества CD62⁺ ТМК, достоверное увеличение значений MFI свидетельствует об активации тромбоцитов при преэклампсии и усилении степени их взаимодействия с моноцитами в составе ТМК (рис. 1Б). Аналогичное изменение отмечалось при окраске на CD162 (рис. 1В), причем очевидно, что оно происходило благодаря увеличению количества молекул этого лиганда на поверхности моноцитов, а не за счет увеличения количества моноцитов, экспрессирующих CD162, так как в обоих случаях доля CD162⁺ ТМК составляла практически 100%.

Об активации моноцитов судили по экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС II) HLA-DR и костимуляторных молекул CD86, повышение уровня которых ассоциируется с воспалительным ответом. В обеих исследуемых группах положительная окраска на HLA-DR наблюдалась у 97% моноцитов в составе ТМК, однако у пациенток с преэклампсией значения MFI оказались выше, чем у женщин с неосложненной беременностью, что свидетельствует о более интенсивной экспрессии этого маркера и активации моноцитов при данной патологии (рис. 2А). При окраске на CD86 в этой группе наблюдалось увеличение MFI более чем в полтора раза (рис. 2Б), а количество моноцитов, экспрессирующих эту молекулу на своей поверхности, возрастало с 30% до 53% ($p = 0,026$). TREM-1 (triggering receptor expressed on myeloid cells 1), экспрессируемый моноцитами и нейтрофилами, участвует в формировании воспалитель-

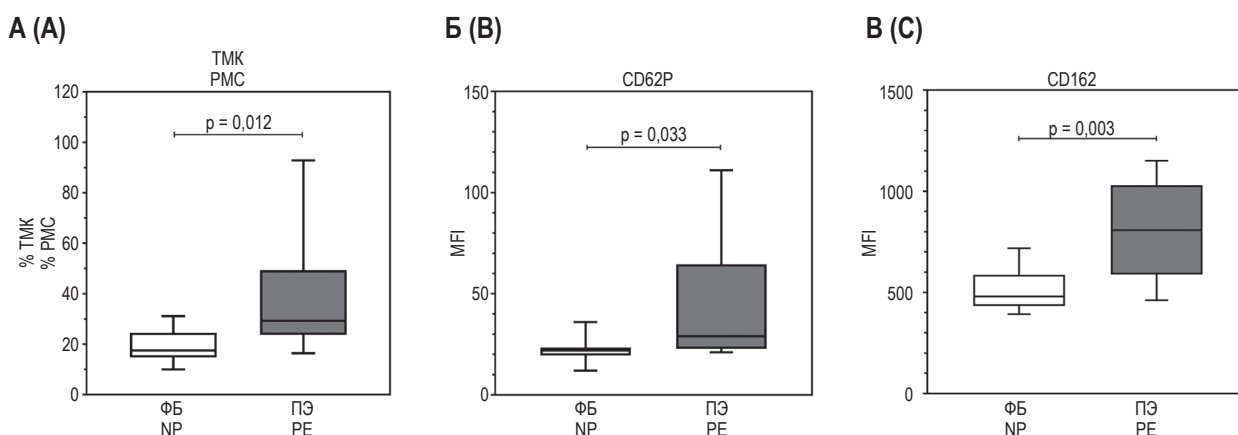


Рисунок 1. Характеристика тромбоцитарно-моноцитарных комплексов в общей популяции моноцитов

Примечание. Графики демонстрируют процентное содержание тромбоцитарно-моноцитарных комплексов относительно всех моноцитов в периферической крови (А), а также уровни экспрессии (MFI) поверхностных антигенов CD62P (Б) и CD162 (В) у пациенток с физиологической беременностью и преэклампсией. На диаграммах показаны диапазон значений, Me ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$). ФБ – физиологическая беременность, ПЭ – преэклампсия.

Figure 1. Characterization of platelet-monocyte complexes in total monocyte population

Note. Graphs demonstrate percentage of platelet-monocyte complexes relative to the total monocytes in the peripheral blood (A) and expression level (MFI) of surface antigens CD62P (B) and CD162 (C) in patients with normal pregnancy and preeclampsia. Plots show range, Me ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$). NP, normal pregnancy, PE, preeclampsia.

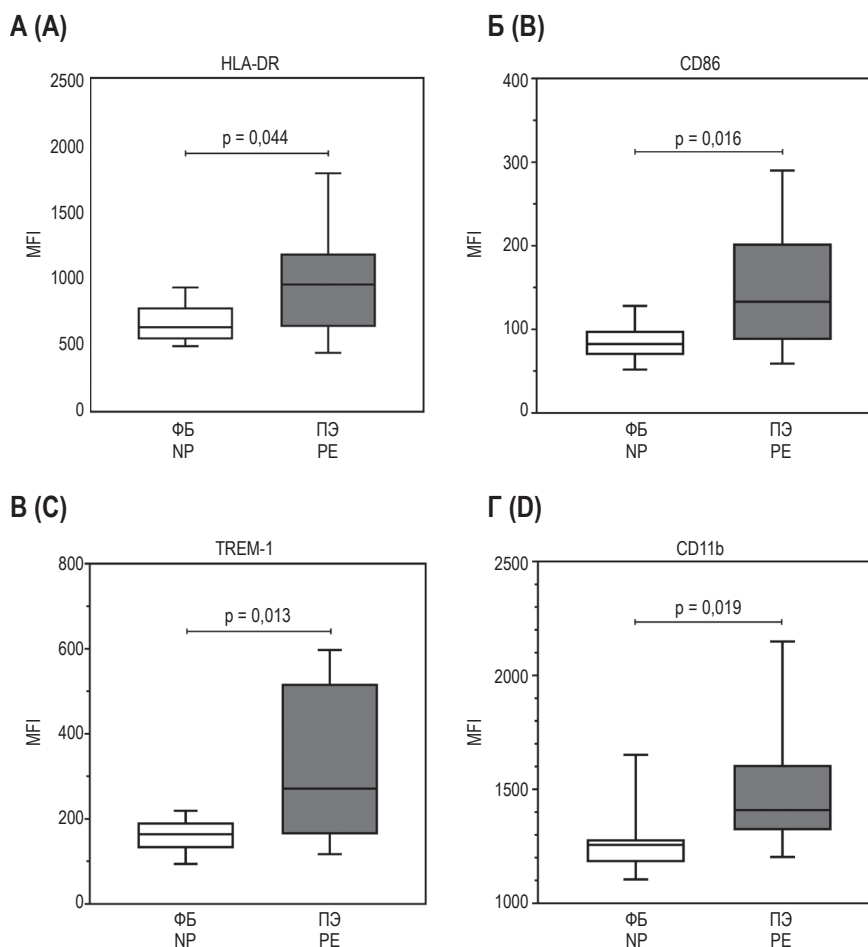


Рисунок 2. Экспрессия маркеров активации тромбоцитарно-моноцитарных комплексов в общей популяции моноцитов

Примечание. Представлены диаграммы, демонстрирующие уровни экспрессии (MFI) поверхностных антигенов HLA-DR (А), CD86 (Б), TREM-1 (В) и CD11b (Г) в тромбоцитарно-моноцитарных комплексах периферической крови пациенток с физиологической беременностью и преэклампсией. На диаграммах показаны диапазон значений, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$). ФБ – физиологическая беременность, ПЭ – преэклампсия.

Figure 2. Expression of activation markers of platelet-monocyte complexes in total monocyte population

Note. Diagrams demonstrate expression level (MFI) of surface antigens HLA-DR (A), CD86 (B), TREM-1 (C) and CD11b (D) in the peripheral blood of the patients with normal pregnancy and preeclampsia. Plots show range, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$). NP, normal pregnancy, PE, preeclampsia.

ного ответа, в том числе стимулируя продукцию цитокинов и хемокинов [4]. Кроме того, этот рецептор, связываясь со своим лигандом на поверхности тромбоцитов, опосредует их взаимодействие с лейкоцитами [16]. Наше исследование показало, что при физиологической беременности 77% моноцитов в составе ТМК экспрессировали TREM-1. В группе пациенток с преэклампсией этот показатель был значительно выше и составлял 95% ($p = 0,026$), а интенсивность флуоресценции возрастала в 1,7 раз (рис. 2В).

Если у женщин с неосложненной беременностью доля ТМК, экспрессирующих CD11b, составляла 69%, то при преэклампсии их количество возрастало до 87% ($p = 0,003$), а значение MFI – в 1,6 раз (рис. 2Г). CD11b входит в состав полифункционального интегрина α M β 2 (Mac-1),

который, в частности, опосредует такие функции моноцитов, как адгезия и фагоцитоз. Увеличение экспрессии CD11b моноцитами при преэклампсии может свидетельствовать об усилении их адгезионного потенциала, следствием чего является повышение вероятности тромбообразования и повреждающего действия в отношении эндотелия сосудов.

Анализ субпопуляций моноцитов показал, что повышенный уровень формирования тромбоцитарно-моноцитарных агрегатов, наблюдаемый при преэклампсии, обеспечивается за счет классических и промежуточных моноцитов, тогда как доля ТМК, образованных неклассическими моноцитами, существенно не изменялась в сравнении с неосложненной беременностью (рис. 3А). Во всех фракциях моноцитов связанное с преэ-

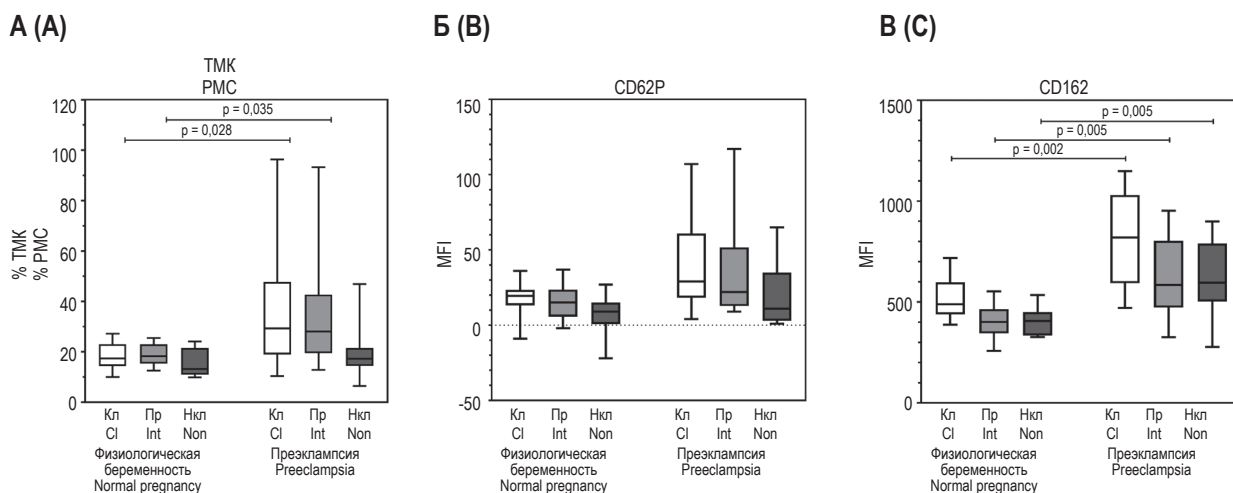


Рисунок 3. Характеристика тромбоцитарно-моноцитарных комплексов в субпопуляциях моноцитов

Примечание. Графики демонстрируют процентное содержание тромбоцитарно-моноцитарных комплексов (А), а также уровни экспрессии (MFI) ими поверхностных антигенов CD62P (Б) и CD162 (В) в субпопуляциях классических (CD14⁺CD16⁻), промежуточных (CD14⁺CD16⁺), и неклассических (CD14⁺CD16⁺) моноцитов у пациенток с физиологической беременностью и преэклампсией. На диаграммах показаны диапазон значений, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}). Кл – классические моноциты, Пр – промежуточные моноциты, Нкл – неклассические моноциты.

Figure 3. Characterization of platelet-monocyte complexes in monocyte subsets

Note. Graphs demonstrate percentage of platelet-monocyte complexes (A) and expression level (MFI) of surface antigens CD62P (B) and CD162 (C) in the classical (CD14⁺CD16⁻), intermediate (CD14⁺CD16⁺), and non-classical (CD14⁺CD16⁺) monocyte subsets in the patients with normal pregnancy and preeclampsia. Plots show range, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}). Cl, classical monocytes, Int, intermediate monocytes, Non, non-classical monocytes.

клампсией изменение интенсивности экспрессии CD62P не было статистически значимым (рис. 3Б). При этом все три субпопуляции моноцитов у пациенток с преэклампсией демонстрировали усиление экспрессии CD162 (рис. 3В) и HLA-DR (рис. 4А). Ни в одной из субпопуляций наблюдаемое увеличение количества CD86⁺ комплексов в связи с преэклампсией не достигало статистической значимости, однако значимым было увеличение значений MFI в ТМК, образованных классическими и промежуточными моноцитами (рис. 4Б). Повышенный уровень экспрессии TREM-1 в ТМК при преэклампсии был обусловлен классическими моноцитами, тогда как в ТМК, образованных промежуточными и неклассическими моноцитами наблюдаемое увеличение уровней экспрессии этого маркера не достигало статистической значимости (рис. 4В). При окраске на CD11b в субпопуляции промежуточных моноцитов возрастала доля ТМК, экспрессирующих этот маркер, а в субпопуляции классических моноцитов усиливалась интенсивность его экспрессии (MFI) (рис. 4Г).

Для того чтобы выяснить, индуцированы ли наблюдаемые фенотипические (и возможные функциональные) изменения в моноцитах их непосредственным взаимодействием с тромбоцитами в составе ТМК или же эти изменения вызваны другими факторами и являются харак-

теристикой моноцитов еще до формирования тромбоцитарно-моноцитарных агрегатов, нами было проведено сравнение паттернов экспрессии поверхностных антигенов между ТМК и свободными моноцитами в одних и тех же образцах периферической крови, полученных от пациенток с неосложненной беременностью и пациенток с преэклампсией.

Анализ показал, что в обеих исследуемых группах формирование ТМК приводит к небольшому, но статистически значимому снижению уровня экспрессии CD162 (рис. 5А), что может быть связано с участием этих молекул в образовании контактов между моноцитами и тромбоцитами. Это снижение происходило в группе с физиологической беременностью и в группе с преэклампсией за счет субпопуляции классических моноцитов (рис. 5Б), которые составляют подавляющее большинство всей популяции моноцитов. В группе с физиологической беременностью взаимодействие моноцитов с тромбоцитами (формирование ТМК) приводило к снижению количества клеток, экспрессирующих маркеры активации HLA-DR и CD86, тогда как у пациенток с преэклампсией значимых изменений не было отмечено (рис. 6А, 7А). Снижение экспрессии HLA-DR при неосложненной беременности происходило во всех трех субпопуляциях моноцитов, а при преэклампсии – только

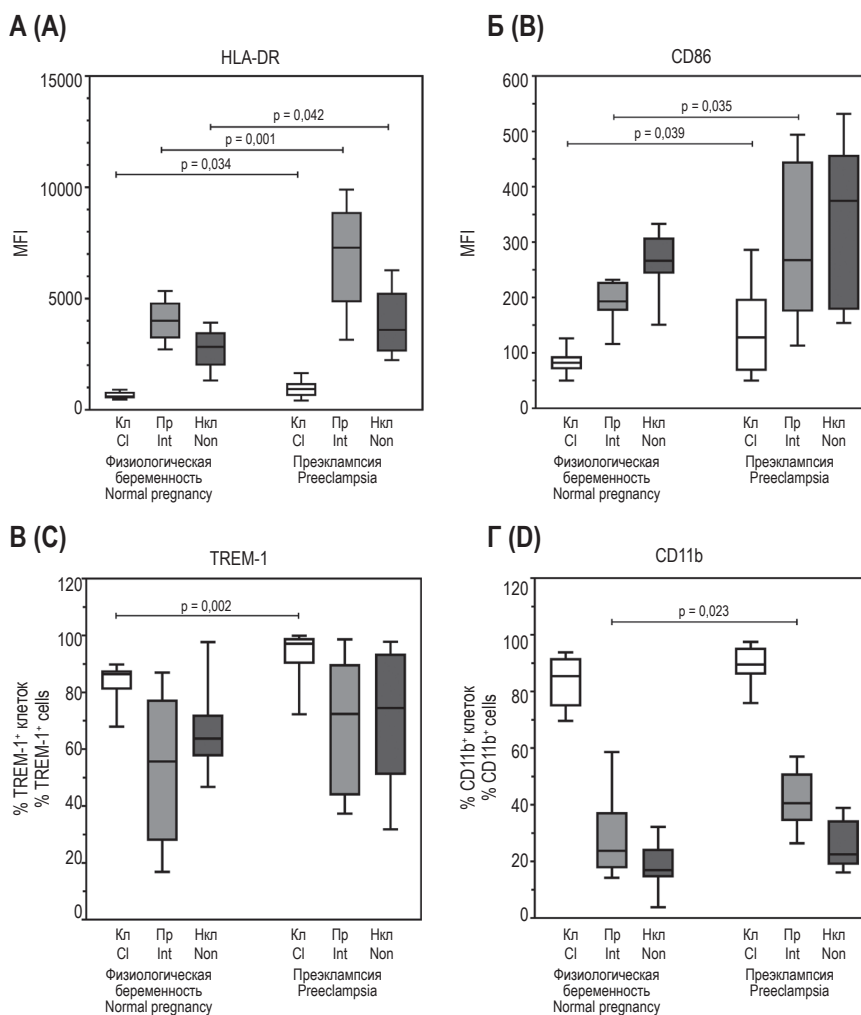


Рисунок 4. Экспрессия маркеров активации тромбоцитарно-моноцитарных комплексов в субпопуляциях моноцитов

Примечание. Представлены диаграммы, демонстрирующие уровни экспрессии (MFI) поверхностных антигенов HLA-DR (А) и CD86 (Б), а также процентное содержание тромбоцитарно-моноцитарных комплексов, экспрессирующих TREM-1 (В) и CD11b (Г), в субпопуляциях классических (CD14⁺⁺CD16⁻), промежуточных (CD14⁺⁺CD16⁺), и неклассических (CD14⁺CD16⁺⁺) моноцитов у пациенток с физиологической беременностью и преэклампсией. На диаграммах показаны диапазон значений, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}). Кл – классические моноциты, Пр – промежуточные моноциты, Нкл – неклассические моноциты.

Figure 4. Expression of activation markers of platelet-monocyte complexes in monocyte subsets

Note. Diagrams demonstrate expression level (MFI) of surface antigens HLA-DR (A) and CD86 (B), and percentage of platelet-monocyte complexes expressing TREM-1 (C) or CD11b (D) positive in the classical (CD14⁺⁺CD16⁻), intermediate (CD14⁺⁺CD16⁺), and non-classical (CD14⁺CD16⁺⁺) monocyte subsets in the patients with normal pregnancy and preeclampsia. Plots show range, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}). Cl, classical monocytes, Int, intermediate monocytes, Non, non-classical monocytes.

в минорных субпопуляциях промежуточных и неклассических моноцитов (рис. 6Б), но эти изменения не проявлялись на уровне всей популяции моноцитов. У пациенток с физиологической беременностью уменьшение количества CD86⁺ клеток наблюдалось в субпопуляциях классических и неклассических моноцитов, тогда как у пациенток с преэклампсией значимых изменений во всех трех субпопуляциях не отмечалось (рис. 7Б).

В отношении TREM-1 тромбоциты оказывали стимулирующее воздействие: в обеих группах

пациенток экспрессия этого рецептора моноцитами заметно усиливалась в результате их агрегации с тромбоцитами, и этот эффект был обусловлен увеличением количества TREM-1-положительных моноцитов (рис. 8А). При физиологической беременности увеличение происходило за счет классических и промежуточных моноцитов, а при преэклампсии было обусловлено только классической субпопуляцией (рис. 8Б).

Взаимодействие с тромбоцитами оказывало стимулирующее воздействие и на экспрессию CD11b в моноцитах (рис. 9А), однако в исследу-

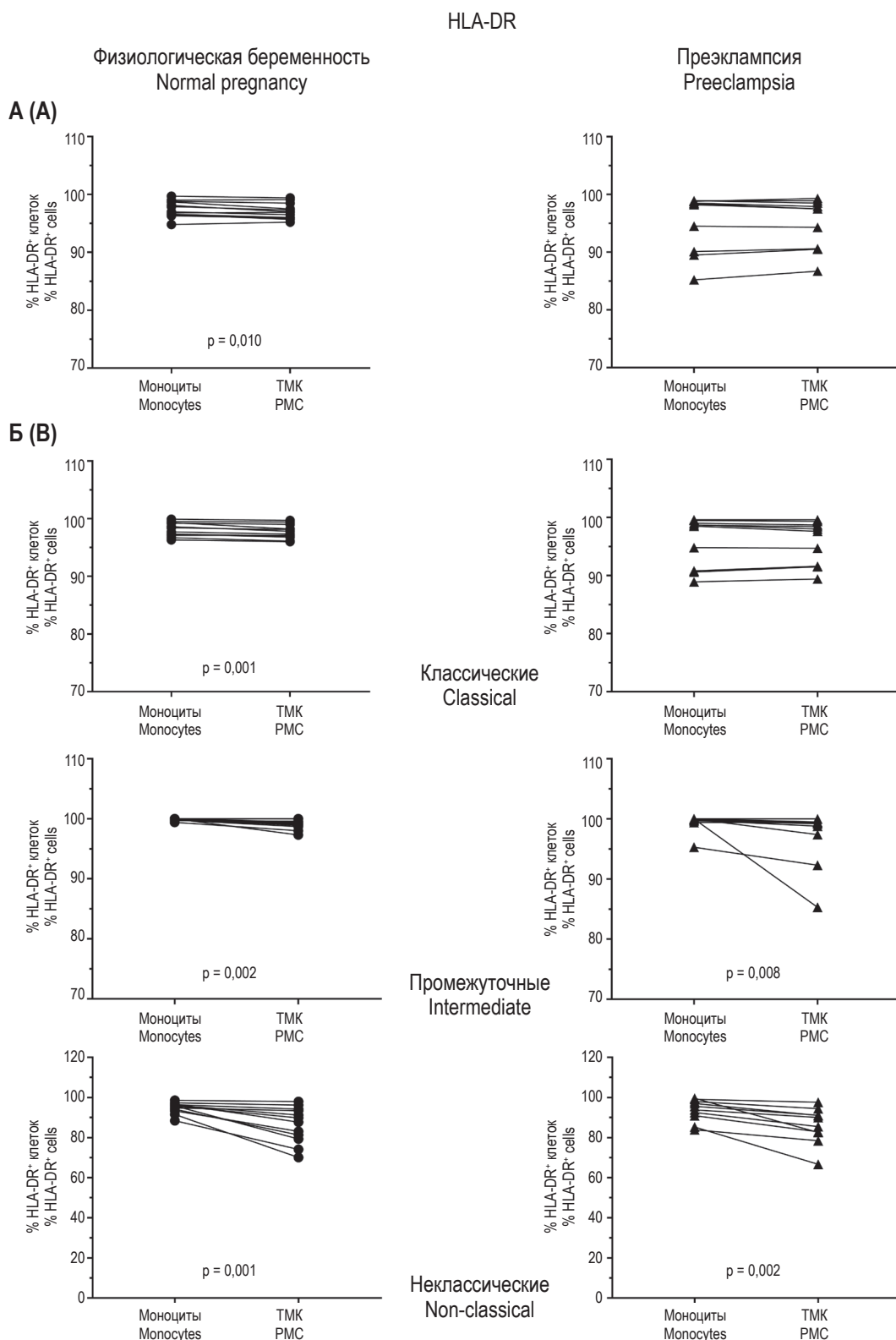


Рисунок 6. Экспрессия HLA-DR в моноцитах и тромбоцитарно-моноцитарных комплексах

Примечание. Представлены графики попарного сравнения уровней экспрессии HLA-DR (доля HLA-DR⁺ клеток) на поверхности свободных моноцитов и моноцитов в составе тромбоцитарно-моноцитарных комплексов у пациенток с физиологической беременностью и преэклампсией. А – общая популяция моноцитов. Б – субпопуляции моноцитов.

Figure 6. HLA-DR expression in monocytes and platelet-monocyte complexes

Note. Graphs demonstrate pairwise comparison of HLA-DR expression levels (percentage of HLA-DR⁺ cells) on the surface of free and platelet-associated monocytes in the patients with normal pregnancy and preeclampsia. A, total monocytes, B, monocyte subsets.

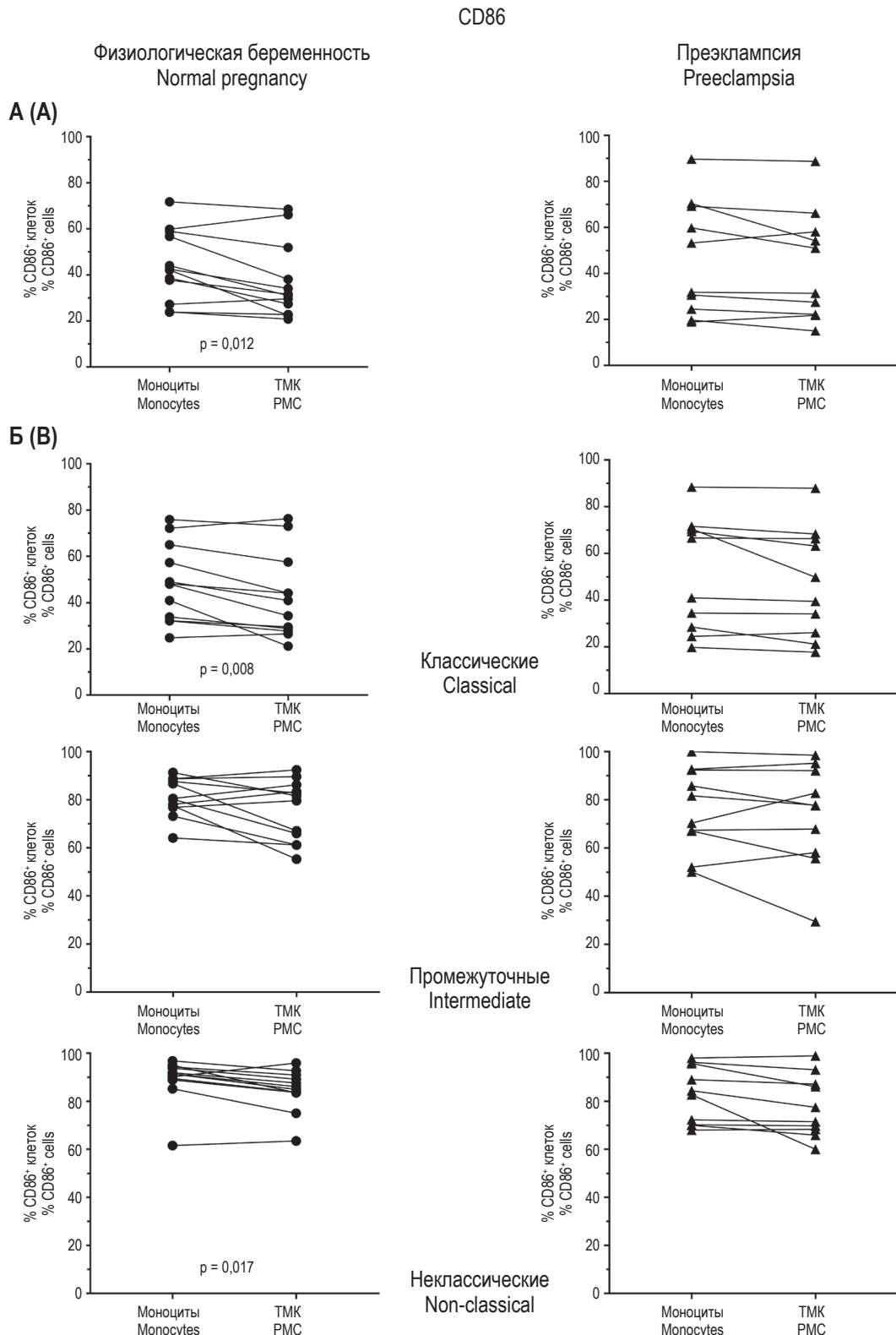


Рисунок 7. Экспрессия CD86 в моноцитах и тромбоцитарно-моноцитарных комплексах

Примечание. Представлены графики попарного сравнения уровней экспрессии CD86 (доля CD86⁺ клеток) на поверхности свободных моноцитов и моноцитов в составе тромбоцитарно-моноцитарных комплексов у пациенток с физиологической беременностью и преэклампсией. А – общая популяция моноцитов. Б – субпопуляции моноцитов.

Figure 7. CD86 expression in monocytes and platelet-monocyte complexes

Note. Graphs demonstrate pairwise comparison of CD86 expression levels (percentage of CD86⁺ cells) on the surface of free and platelet-associated monocytes in the patients with normal pregnancy and preeclampsia. A, total monocytes, B, monocyte subsets.

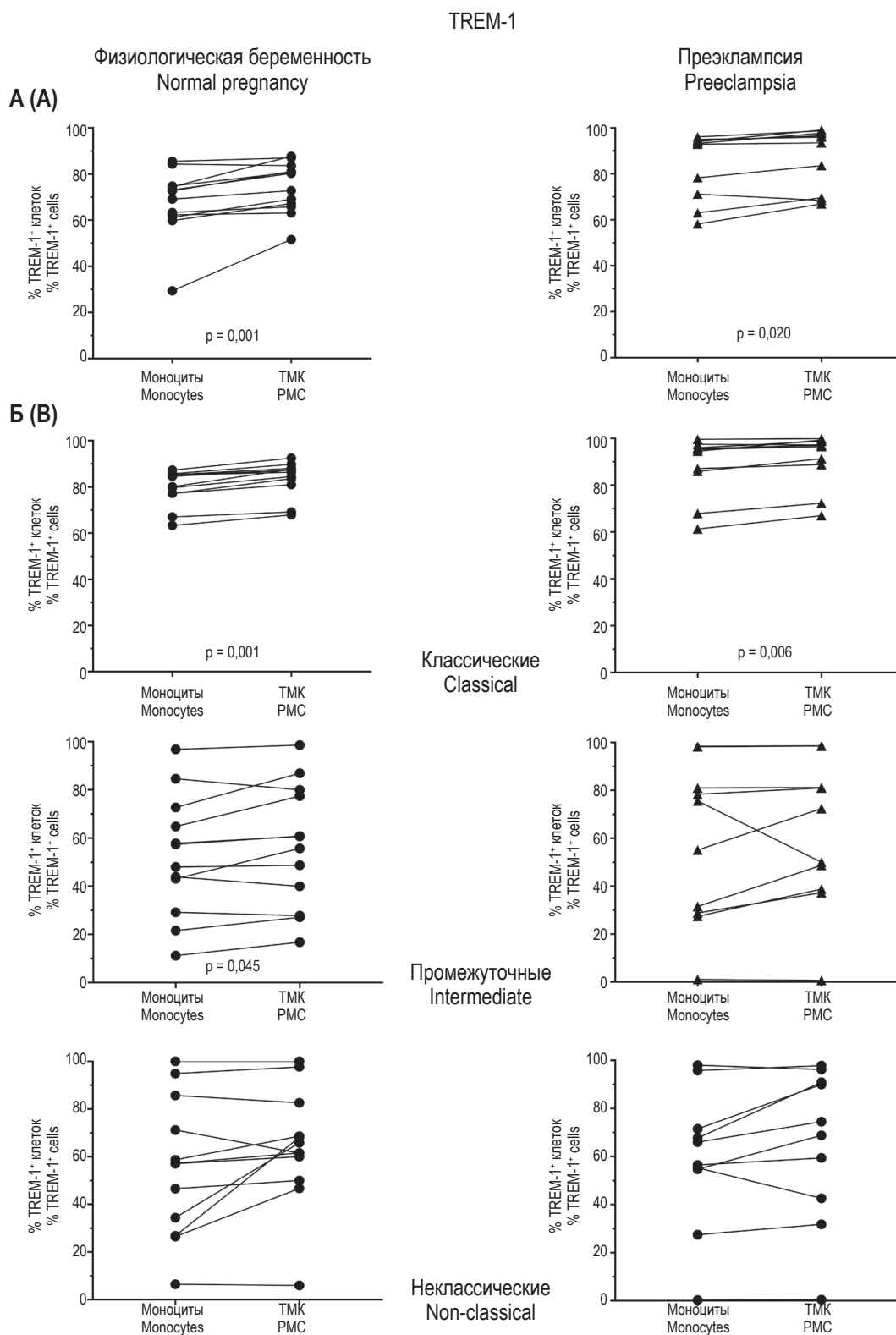


Рисунок 8. Экспрессия TREM-1 в моноцитах и тромбоцитарно-моноцитарных комплексах

Примечание. Представлены графики попарного сравнения уровней экспрессии TREM-1 (доля TREM-1⁺ клеток) на поверхности свободных моноцитов и моноцитов в составе тромбоцитарно-моноцитарных комплексов у пациенток с физиологической беременностью и преэклампсией. А – общая популяция моноцитов. Б – субпопуляции моноцитов.

Figure 8. TREM-1 expression in monocytes and platelet-monocyte complexes

Note. Graphs demonstrate pairwise comparison of TREM-1 expression levels (percentage of TREM-1⁺ cells) on the surface of free and platelet-associated monocytes in the patients with normal pregnancy and preeclampsia. A, total monocytes, B, monocyte subsets.

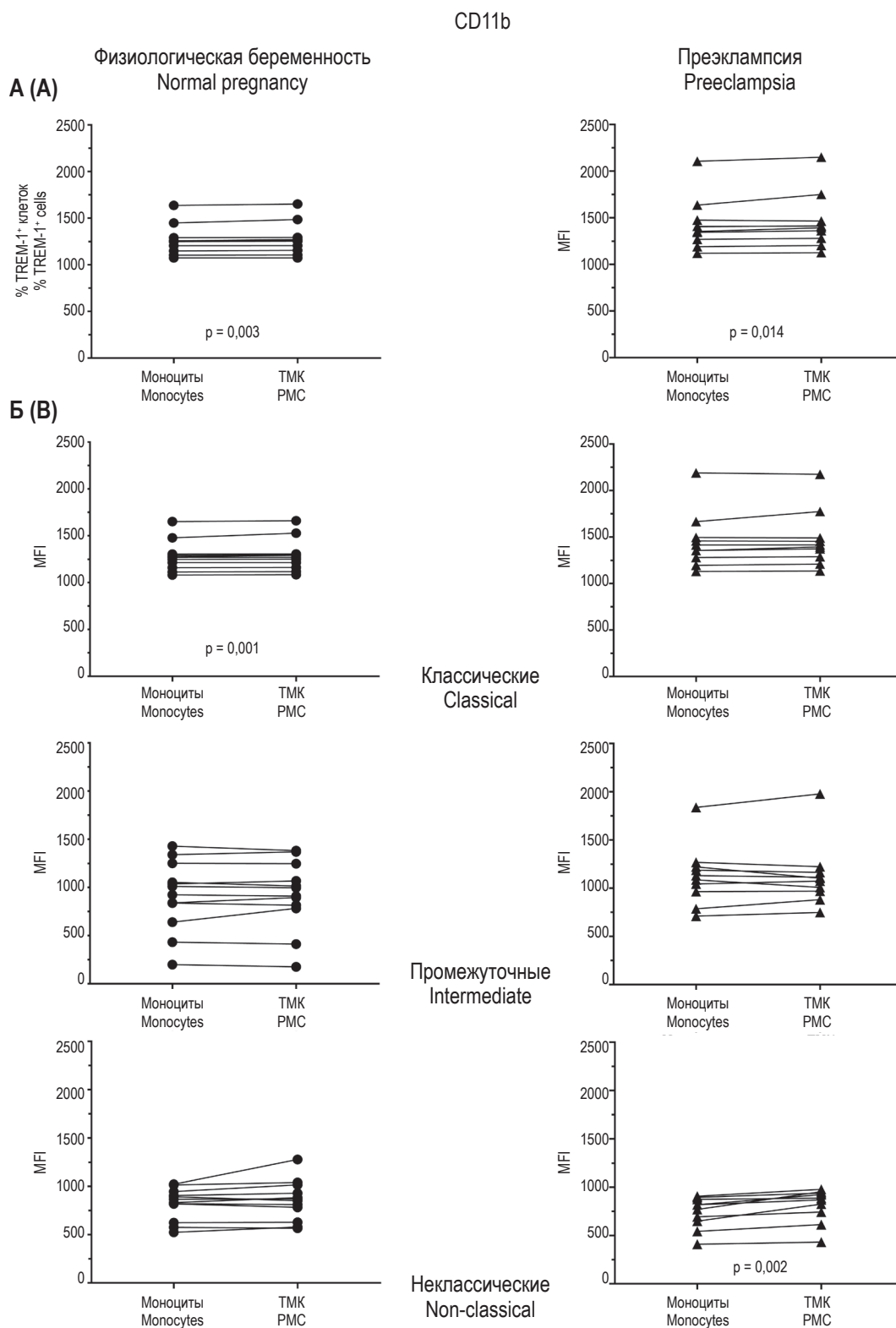


Рисунок 9. Экспрессия CD11b в моноцитах и тромбоцитарно-моноцитарных комплексах

Примечание. Представлены графики попарного сравнения уровней экспрессии CD11b (MFI) на поверхности свободных моноцитов и моноцитов в составе тромбоцитарно-моноцитарных комплексов у пациенток с физиологической беременностью и преэклампсией. А – общая популяция моноцитов. Б – субпопуляции моноцитов.

Figure 9. CD11b expression in monocytes and platelet-monocyte complexes

Note. Graphs demonstrate pairwise comparison of CD11b expression levels (MFI) on the surface of free and platelet-associated monocytes in the patients with normal pregnancy and preeclampsia. A, total monocytes, B, monocyte subsets.

емых группах в этом случае этот эффект проявлялся по-разному. У пациенток с физиологической беременностью, уровень CD11b повышался в субпопуляции классических моноцитов, и это происходило не за счет увеличения количества моноцитов, несущих на поверхности этот антиген, а, очевидно, в результате увеличения числа молекул CD11b, экспрессируемых отдельной клеткой. (рис. 9Б). У пациенток с преэклампсией фракция классических моноцитов не претерпела существенных изменений, но возрастало количество CD11b⁺ клеток и значение MFI во фракции неклассических моноцитов (рис. 9Б).

Обсуждение

Беременность сопровождается активацией компонентов систем гемостаза и иммунитета. Изменения активационного статуса тромбоцитов и моноцитов могут являться патогенетическим фактором ряда акушерских осложнений. В отличие от других немногочисленных исследований, посвященных изучению тромбоцитарно-моноцитарных взаимодействий при физиологическом и патологическом течении беременности, в нашем исследовании была произведена количественная оценка не только содержания ТМК, но и их поверхностного фенотипа, как в общей популяции моноцитов, так и в отдельных субпопуляциях.

Полученные нами результаты свидетельствуют о повышенном уровне тромбоцитарно-моноцитарных взаимодействий при преэклампсии, что выражается в увеличении количества гетеротипических агрегатов, образованных моноцитами и тромбоцитами, в периферической крови. В этой части наши данные согласуются с данными, полученными одной группой исследователей [25]. Противоречие с результатами, о которых сообщала другая группа исследователей, не обнаружившая значимых изменений [13], возможно, обусловлено различиями в методических подходах. Freitas L.G. и соавт. использовали методику, которая включает в себя предварительную фиксацию образцов крови 1%-ным параформальдегидом [36], тогда как мы, как и Масеу М.Г. с соавт. [25], окрашивание специфическими антителами проводили в цельной нефиксированной крови. Проведенный нами субпопуляционный анализ показал, что фракция неклассических моноцитов обладает меньшей способностью к формированию агрегатов с тромбоцитами по сравнению с фракциями классических и промежуточных моноцитов.

Согласно нашим данным, увеличение количества ТМК при преэклампсии происходило за счет субпопуляций классических и промежу-

точных моноцитов, хотя повышенный уровень экспрессии молекулы CD162, осуществляющей связь моноцита с тромбоцитом, наблюдался во всех трех субпопуляциях. Принимая во внимание усиление экспрессии CD162 свободными моноцитами при преэклампсии (неопубликованные данные), можно предположить, что аномальное количество ТМК при этой акушерской патологии обусловлено не только активацией тромбоцитов, но и активацией моноцитов за счет других факторов. На участие CD162 в формировании межклеточных связей указывает снижение экспрессии этой молекулы в ТМК по сравнению со свободными моноцитами.

Результаты определения уровней экспрессии ряда поверхностных маркеров моноцитов свидетельствуют о повышении активационного статуса моноцитов в составе ТМК при преэклампсии, что говорит о воспалительном компоненте в патогенезе этого заболевания. При этом для большинства определяемых маркеров на уровне всей популяции моноцитов мы наблюдали как увеличение количества клеток, экспрессирующих данный антиген, так и увеличение количества молекул на поверхности этих клеток. Субпопуляционный анализ выявил различия в паттернах экспрессии поверхностных маркеров. Оказалось, что повышение уровня экспрессии HLA-DR при преэклампсии происходит во всех трех фракциях моноцитов, тогда как экспрессия костимуляторной молекулы CD86 усиливалась в классических и промежуточных моноцитах. Значимые изменения экспрессии активационного маркера TREM-1 и адгезионной молекулы CD11b были отмечены только в субпопуляциях классических и промежуточных моноцитов соответственно. Таким образом, очевидно, что количественное определение ТМК и их фенотипирование следует проводить не только в общей популяции моноцитов, но и в отдельных субпопуляциях, так как изменения, происходящие в минорных фракциях моноцитов, не всегда детектируются на уровне всей популяции, что может приводить к искажениям в интерпретации роли ТМК в развитии тех или иных заболеваний, в том числе преэклампсии.

Важным аспектом изучения межклеточных взаимодействий в норме и при патологических состояниях является выяснение вопроса о характере и направленности влияния одних клеток на другие. Применительно к ТМК это означает установление причинно-следственной связи между формированием межклеточных агрегатов и морфофункциональными изменениями тромбоцитов и моноцитов в составе этих агрегатов. Проведенное нами сравнение экспрессии некоторых

поверхностных маркеров между свободными моноцитами и ТМК свидетельствует о том, что фенотипические и, вероятно, функциональные изменения моноцитов в составе ТМК, наблюдаемые при преэклампсии, могут быть обусловлены как влиянием тромбоцитов, так и другими факторами. Так, свидетельствующее об активации усиление экспрессии TREM-1 и CD11b моноцитами в составе ТМК, наблюдаемое в обеих исследуемых группах пациенток, очевидно, происходит под воздействием тромбоцитов. Характер этого влияния при нормальном и патологическом развитии беременности может различаться, что видно на примере двух других маркеров активации моноцитов – HLA-DR и CD86. У пациенток с неосложненной беременностью уровни экспрессии этих молекул в ТМК были снижены по сравнению со свободными моноцитами, тогда как у пациенток с преэклампсией различий в экспрессии HLA-DR и CD86 между моноцитами и ТМК обнаружено не было. Этот факт свидетельствует об иммуномодуляторном влиянии тромбоцитов: при нормальном течении беременности взаимодействие с тромбоцитами снижает активационный статус моноцитов. Такой эффект, выявленный в нашем исследовании, является отражением общих представлений о формировании супрессивного статуса иммунной системы при физиологической беременности. Отсутствие такого эффекта при преэклампсии обуславливает повышенный уровень активации моноцитов, что, в свою очередь, может представлять собой один из патогенетических механизмов этого заболевания. Наблюдаемое усиление экспрессии HLA-DR и CD86 моноцитами может быть вызвано провоспалительными факторами, которые продуцируются плацентой при преэклампсии [11].

Предполагается, что патофизиологические эффекты ТМК могут реализовываться тремя способами: индукция тромботических состояний, повреждение эндотелия и развитие воспаления (переключение типа иммунного ответа с Th2 на Th1). Экспрессия TREM-1 и CD11b характеризует соответственно провоспалительный и адгезионный фенотип моноцитов. По нашему мнению, индуцированное тромбоцитами повышение уровня экспрессии этих маркеров свидетельствует об усилении провоспалительных и адгезионных свойств моноцитов в составе ТМК. Можно предположить, что при преэклампсии это приводит, с одной стороны, к развитию воспалительных реакций с высвобождением провоспалительных цитокинов и хемокинов, а с другой – к повышенной адгезии моноцитов на поверхности

эндотелиальных клеток с последующим повреждающим действием на эндотелий сосудов.

Повышенный уровень формирования ТМК, очевидно, является довольно общим биологическим феноменом, так как наблюдается при многих заболеваниях различного генеза. Более специфическим представляется характер экспрессии антигенных маркеров моноцитов в составе ТМК. Можно предположить, что определенное патологическое состояние, характеризуется специфическим паттерном экспрессии одной или нескольких поверхностных молекул. Выявление таких молекул стало бы заметным вкладом в диагностику того или иного заболевания, в частности, преэклампсии. Кроме того, это способствовало бы установлению патофизиологических механизмов участия моноцитов и тромбоцитарно-моноцитарных агрегатов в нарушении репродуктивных и других функций, а также выработке новых терапевтических методов их коррекции.

Заключение

У пациенток с преэклампсией уровень тромбоцитарно-моноцитарных комплексов в периферической крови повышен в сравнении с пациентками, имеющими неосложненную беременность. Это увеличение обусловлено субпопуляциями классических и промежуточных моноцитов. Фенотипические изменения моноцитов в составе ТМК характеризуют активацию этих клеток и усиление их провоспалительных и адгезивных свойств. Связанные с преэклампсией изменения в экспрессии маркеров активации в разной степени затрагивают субпопуляции моноцитов.

Иммуномодуляторное влияние тромбоцитов проявляется в стимуляции экспрессии молекул TREM-1 и CD11b, характеризующих соответственно провоспалительный и адгезионный фенотип моноцитов, тогда как изменения в экспрессии других активационных маркеров CD86 и HLA-DR, очевидно, вызвано иными факторами, которые продуцируются при преэклампсии.

Формирование тромбоцитарно-моноцитарных комплексов с изменениями экспрессии поверхностных молекул как отдельных участников гетеротипических агрегатов, так и свободно циркулирующих компонентов, возможно, лежит в основе физиологических и патологических процессов, в том числе и в механизмах репродукции.

Определение специфических паттернов экспрессии поверхностных антигенных маркеров тромбоцитарно-моноцитарных комплексов может иметь диагностическое значение, а также способствовать усовершенствованию подходов к лечению преэклампсии.

Список литературы / References

1. Серебряная Н.Б., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., Якуцени П.П. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Часть 2. Тромбоциты как участники иммунных реакций // Медицинская иммунология, 2019. Т. 21, № 1. С. 9-20. [Serebryanaya N.B., Shanin S.N., Fomicheva E.E., Yakutseni P.P. Blood platelets as activators and regulators of inflammatory and immune reactions. Part 2. Thrombocytes as participants of immune reactions. *Meditsinskaya Immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2019, Vol. 21, no. 1, pp. 9-20. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2019-1-9-20.
2. Allen N., Barrett T.J., Guo Y., Nardi M., Ramkhelawon B., Rockman C.B., Hochman J.S., Berger J.S. Circulating monocyte-platelet aggregates are a robust marker of platelet activity in cardiovascular disease. *Atherosclerosis*, 2019, Vol. 282, pp. 11-18.
3. Aleva F.E., Temba G., de Mast Q., Simons S.O., de Groot P.G., Heijdra Y.F., van der Ven A. Increased platelet-monocyte interaction in stable COPD in the absence of platelet hyper-reactivity. *Respiration*, 2018, Vol. 95, no. 1, pp. 35-43.
4. Arts R.J., Joosten L.A., van der Meer J.W., Netea M.G. TREM-1: intracellular signaling pathways and interaction with pattern recognition receptors. *J. Leukoc. Biol.*, 2013, Vol. 93, no. 1, pp. 209-215.
5. Ashman N., Macey M.G., Fan S.L., Azam U., Yaqoob M.M. Increased platelet-monocyte aggregates and cardiovascular disease in end-stage renal failure patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2003, Vol. 18, no. 10, pp. 2088-2096.
6. Brambilla M., Canzano P., Becchetti A., Tremoli E., Camera M. Alterations in platelets during SARS-CoV-2 infection. *Platelets*, 2022, Vol. 33, no. 2, pp. 192-199.
7. Brosens I., Puttemans P., Benagiano G. Placental bed research: I. The placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2019, Vol. 221, no. 2, pp. 437-456.
8. Di Renzo G.C. The great obstetrical syndromes. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 2009, Vol. 22, no. 8, pp. 633-635.
9. Elalamy I., Chakroun T., Gerotziafas G.T., Petropoulou A., Robert F., Karroum A., Elgrably F., Samama M.M., Hatmi M. Circulating platelet-leukocyte aggregates: a marker of microvascular injury in diabetic patients. *Thromb. Res.*, 2008, Vol. 121, no. 6, pp. 843-848.
10. Faas M.M., Spaans F., De Vos P. Monocytes and macrophages in pregnancy and pre-eclampsia. *Immunol.*, 2014, Vol. 5, pp. 298. doi: 10.3389/fimmu.2014.00298.
11. Faas M.M., de Vos P. Maternal monocytes in pregnancy and preeclampsia in humans and in rats. *J. Reprod. Immunol.*, 2017, Vol. 119, pp. 91-97.
12. Forstner D., Guettler J., Gauster M. Changes in maternal platelet physiology during gestation and their interaction with trophoblasts. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, Vol. 22, no. 19, e10732. doi: 10.3390/ijms221910732.
13. Freitas L.G., Sathler-Avelar R., Vitelli-Avelar D.M., Bela S.R., Teixeira-Carvalho A., Carvalho M., Martins-Filho O.A., Dusse L.M. Preeclampsia: integrated network model of platelet biomarkers interaction as a tool to evaluate the hemostatic/immunological interface. *Clin. Chim. Acta*, 2014, Vol. 436, pp. 193-201.
14. Graff J., Harder S., Wahl O., Scheuermann E.H., Gossmann J. Anti-inflammatory effects of clopidogrel intake in renal transplant patients: effects on platelet-leukocyte interactions, platelet CD40 ligand expression, and proinflammatory biomarkers. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2005, Vol. 78, no. 5, pp. 468-476.
15. Harding S.A., Sommerfield A.J., Sarma J., Twomey P.J., Newby D.E., Frier B.M., Fox K.A. Increased CD40 ligand and platelet-monocyte aggregates in patients with type 1 diabetes mellitus. *Atherosclerosis*, 2004, Vol. 176, no. 2, pp. 321-325.
16. Haselmayer P., Grosse-Hovest L., von Landenberg P., Schild H., Radsak M.P. TREM-1 ligand expression on platelets enhances neutrophil activation. *Blood*, 2007, Vol. 110, no. 3, pp. 1029-1035.
17. Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. *Semin. Thromb. Hemost.*, 2003, Vol. 29, no. 2, pp. 125-130.
18. Hottz E.D., Azevedo-Quintanilha I.G., Palhinha L., Teixeira L., Barreto E.A., Pao C.R.R., Righy C., Franco S., Souza T.M.L., Kurtz P., Bozza F.A., Bozza P.T. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19. *Blood*, 2020, Vol. 136, no. 11, pp. 1330-1341.
19. Hottz E.D., Medeiros-de-Moraes I.M., Vieira-de-Abreu A., de Assis E.F., Vals-de-Souza R., Castro-Faria-Neto H.C., Weyrich A.S., Zimmerman G.A., Bozza F.A., Bozza P.T. Platelet activation and apoptosis modulate monocyte inflammatory responses in dengue. *J. Immunol.*, 2014, Vol. 193, no. 4, pp. 1864-1872.
20. Hottz E.D., Quirino-Teixeira A.C., Merij L.B., Pinheiro M.B.M., Rozini S.V., Bozza F.A., Bozza P.T. Platelet-leukocyte interactions in the pathogenesis of viral infections. *Platelets*, 2022, Vol. 33, no. 2, pp. 200-207.
21. Ishikawa T., Shimizu M., Kohara S., Takizawa S., Kitagawa Y., Takagi S. Appearance of WBC-platelet complex in acute ischemic stroke, predominantly in atherothrombotic infarction. *J. Atheroscler. Thromb.*, 2012, Vol. 19, no. 5, pp. 494-501.
22. Kullaya V., van der Ven A., Mpagama S., Mmbaga B.T., de Groot P., Kibiki G., de Mast Q. Platelet-monocyte interaction in Mycobacterium tuberculosis infection. *Tuberculosis*, 2018, Vol. 111, pp. 86-93.

23. Liang H., Duan Z., Li D., Li D., Wang Z., Ren L., Shen T., Shao Y. Higher levels of circulating monocyte-platelet aggregates are correlated with viremia and increased sCD163 levels in HIV-1 infection. *Cell. Mol. Immunol.*, 2015, Vol. 12, no. 4, pp. 435-443.
24. Loguinova M., Pinegina N., Kogan V., Vagida M., Arakelyan A., Shpektor A., Margolis L., Vasileva E. Monocytes of different subsets in complexes with platelets in patients with myocardial infarction. *Thromb. Haemost.*, 2018, Vol. 118, no. 11, pp. 1969-1981.
25. Macey M.G., Bevan S., Alam S., Verghese L., Agrawal S., Beski S., Thuraisingham R., MacCallum P.K. Platelet activation and endogenous thrombin potential in pre-eclampsia. *Thromb. Res.*, 2010, Vol. 125, no. 3, e76-e81. doi: 10.1016/j.thromres.2009.09.013
26. Maclay J.D., McAllister D.A., Johnston S., Raftis J., McGuinness C., Deans A., Newby D.E., Mills N.L., MacNee W. Increased platelet activation in patients with stable and acute exacerbation of COPD. *Thorax*, 2011, Vol. 66, no. 9, pp. 769-774.
27. Major H.D., Campbell R.A., Silver R.M., Branch D.W., Weyrich A.S. Synthesis of sFlt-1 by platelet-monocyte aggregates contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2014, Vol. 210, no. 6, pp. 547.e1-547.e7.
28. Marquardt L., Anders C., Buggle F., Palm F., Hellstern P., Grau A.J. Leukocyte-platelet aggregates in acute and subacute ischemic stroke. *Cerebrovasc. Dis.*, 2009, Vol. 28, no. 3, pp. 276-282.
29. Nieswandt B., Kleinschnitz C., Stoll G. Ischaemic stroke: a thrombo-inflammatory disease? *J. Physiol.*, 2011, Vol. 589, no. 17, pp. 4115-4123.
30. Nirupama R., Divyashree S., Janhavi P., Muthukumar S.P., Ravindra P.V. Preeclampsia: Pathophysiology and management. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.*, 2021, Vol. 50, no. 2, 101975. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101975.
31. Ozanska A., Szymczak D., Rybka J. Pattern of human monocyte subpopulations in health and disease. *Scand. J. Immunol.*, 2020, Vol. 92, no. 1, e12883. doi: 10.1111/sji.12883.
32. Romero R. Prenatal medicine: the child is the father of the man. 1996. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 2009, Vol. 22, no. 8, pp. 636-639.
33. Rondina M.T., Brewster B., Grissom C.K., Zimmerman G.A., Kastendieck D.H., Harris E.S., Weyrich A.S. In vivo platelet activation in critically ill patients with primary 2009 influenza A(H1N1). *Chest*, 2012, Vol. 141, no. 6, pp. 1490-1495.
34. Sayed D., Amin N.F., Galal G.M. Monocyte-platelet aggregates and platelet micro-particles in patients with post-hepatic liver cirrhosis. *Thromb. Res.*, 2010, Vol. 125, no. 5, pp. e228-e233.
35. Schrottmaier W.C., Kral J.B., Badrnya S., Assinger A. Aspirin and P2Y12 Inhibitors in platelet-mediated activation of neutrophils and monocytes. *Thromb. Haemost.*, 2015, Vol. 114, no. 3, pp. 478-489.
36. Shoji T., Koyama H., Fukumoto S., Maeno T., Yokoyama H., Shinohara K., Emoto M., Shoji T., Inaba M., Nishizawa Y. Platelet-monocyte aggregates are independently associated with occurrence of carotid plaques in type 2 diabetic patients. *J. Atheroscler. Thromb.*, 2005, Vol. 12, no. 6, pp. 344-352.
37. Su X., Zhao W. Platelet aggregation in normal pregnancy. *Clin. Chim. Acta*, 2022, Vol. 536, pp. 94-97.
38. Szklanna P.B., Parsons M.E., Wynne K., O'Connor H., Egan K., Allen S., Ni Ainle F., Maguire P. B. The platelet releasate is altered in human pregnancy. *Proteomics Clin. Appl.*, 2019, Vol. 13, no. 3, e1800162. doi: 10.1002/prca.201800162.
39. Tao L., Changfu W., Linyun L., Bing M., Xiaohui H. Correlations of platelet-leukocyte aggregates with P-selectin S290N and P-selectin glycoprotein ligand-1 M62I genetic polymorphisms in patients with acute ischemic stroke. *J. Neurol. Sci.*, 2016, Vol. 367, pp. 95-100.
40. Taus F., Salvagno G., Cane S., Fava C., Mazzaferri F., Carrara E., Petrova V., Barouni R.M., Dima F., Dalbeni A., Romano S., Poli G., Benati M., De Nitto S., Mansueto G., Iezzi M., Tacconelli E., Lippi G., Bronte V., Minuz P. Platelets promote thromboinflammation in SARS-CoV-2 pneumonia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2020, Vol. 40, no. 12, pp. 2975-2989.
41. Thomas M.R., Storey R.F. The role of platelets in inflammation. *Thromb. Haemost.*, 2015, Vol. 114, no. 3, pp. 449-458.
42. True H., Blanton M., Sureshchandra S., Messaoudi I. Monocytes and macrophages in pregnancy: The good, the bad, and the ugly. *Immunol. Rev.*, 2022, Vol. 308, no. 1, pp. 77-92.
43. Wu Q., Ren J., Hu D., Wu X., Li G., Wang G., Gu G., Chen J., Li R., Li Y., Hong Z., Ren H., Zhao Y., Li J. Monocyte subsets and monocyte-platelet aggregates: implications in predicting septic mortality among surgical critical illness patients. *Biomarkers*, 2016, Vol. 21, no. 6, pp. 509-516.
44. Yang S., Huang X., Liao J., Li Q., Chen S., Liu C., Ling L., Zhou J. Platelet-leukocyte aggregates - a predictor for acute kidney injury after cardiac surgery. *Ren. Fail.*, 2021, Vol. 43, no. 1, pp. 1155-1162.
45. Zahran A.M., El-Badawy O., Mohamad I.L., Tamer D.M., Abdel-Aziz S.M., Elsayh K.I. Platelet activation and platelet-leukocyte aggregates in type I diabetes mellitus. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.*, 2018, Vol. 24, no. 9 (Suppl.), pp. 230S-239S.
46. Zhou X., Liu X.L., Ji W.J., Liu J.X., Guo Z.Z., Ren D., Ma Y.Q., Zeng S., Xu Z.W., Li H.X., Wang P.P., Zhang Z., Li Y.M., Benefield B.C., Zawada A.M., Thorp E.B., Lee D.C., Heine G.H. The kinetics of circulating monocyte subsets

and monocyte-platelet aggregates in the acute phase of ST-elevation myocardial infarction: associations with 2-year cardiovascular events. *Medicine (Baltimore)*, 2016, Vol. 95, no. 18, e3466. doi: 10.1097/MD.0000000000003466.

47. Ziegler-Heitbrock L., Ancuta P., Crowe S., Dalod M., Grau V., Hart D. N., Leenen P. J., Liu Y. J., MacPherson G., Randolph G. J., Scherberich J., Schmitz J., Shortman K., Sozzani S., Strobl H., Zembala M., Austyn J. M., Lutz M. B. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. *Blood*, 2010, Vol. 116, no. 16, pp. e74-e80.

Авторы:

Павлов О.В. — д.б.н., старший научный сотрудник отдела иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Чепанов С.В. — к.м.н., старший научный сотрудник отдела иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Перетьятко И.С. — врач — акушер-гинеколог родильного отделения ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Мозговая Е.В. — д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела акушерства и перинатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия.

Коган И.Ю. — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»

Сельков С.А. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий отделом иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Pavlov O.V., PhD, MD (Biology), Senior Research Associate, Department of Immunology and Cell Interaction, D. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Chepanov S.V., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Department of Immunology and Cell Interaction, D. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Peretyatko I.S., Obstetrician-Gynecologist, Maternity Department, D. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Mozgovaya E.V., PhD, MD (Medicine), Leading Research Associate, Department of Obstetrics and Perinatology, D. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Kogan I.Yu., PhD, MD (Medicine), Professor, Corresponding member, Russian Academy of Sciences, Director, D. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Selkov S.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head, Department of Immunology and Cell Interaction, D. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 30.12.2023
Принята к печати 09.03.2025

Received 30.12.2023
Accepted 09.03.2025

РАЗМЕР ТРОМБОЦИТАРНО-ЛЕЙКОЦИТАРНЫХ АГРЕГАТОВ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНОЙ ВЫРАЖЕННОСТЬЮ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА

**Кологривова И.В.¹, Сулова Т.Е.¹, Выросткова А.И.^{1,2},
Кошельская О.А.¹, Харитонов О.А.¹, Кравченко Е.С.¹,
Дмитрюков А.А.¹**

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Россия

² ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

Резюме. Повышенное содержание тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов является отражением возрастания протромбогенной и провоспалительной активности клеток периферической крови. Целью данного исследования стало изучение содержания и свойств тромбоцитарно-моноцитарных и тромбоцитарно-лимфоцитарных агрегатов у пациентов с коронарным атеросклерозом. В исследование вошло 19 пациентов с ишемической болезнью сердца и коронарным атеросклерозом (15 мужчин; 4 женщины; 59,0 (55,0; 69,0) лет). Группу сравнения составили 8 пациентов высокого сердечно-сосудистого риска без коронарного атеросклероза. Выраженность атеросклероза оценивали по величине индекса Gensini Score, рассчитанного по данным ангиографии. Для изучения тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов применяли метод проточной цитометрии с визуализацией. Оценивали относительное количество тромбоцитарно-моноцитарных и тромбоцитарно-лимфоцитарных агрегатов от общего количества моноцитов и лимфоцитов соответственно; долю агрегатов, образованных посредством Р-селектина (CD62P); количество тромбоцитов, агрегированных с каждым отдельным лейкоцитом (моноцитом или лимфоцитом). По результатам исследования среди пациентов с наличием коронарного атеросклероза (Gensini Score > 0 баллов) значимо меньшее количество моноцитов образовывало небольшие агрегаты, в состав которых входил 1 моноцит и 1 тромбоцит (78,8 (68,1; 86,2) против 84,7 (83,8; 87,1) % у пациентов без атеросклероза (p = 0,039)). При этом у пациентов с более выраженным атеросклерозом (Gensini Score ≥ 42,5 баллов) мы выявили тенденцию к увеличению доли агрегатов лимфоцитов с более чем 3 тромбоцитами (0,6 (0,3; 1,6) против 0,1 (0; 0,8) % у пациентов с Gensini Score < 42,5 баллов (p = 0,075)). Доля крупных тромбоцитарно-лимфоцитарных

Адрес для переписки:

Кологривова Ирина Вячеславовна
Научно-исследовательского института кардиологии
«Томского национального исследовательского
медицинского центра Российской академии наук»
634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, 111а.
Тел.: 8 (913) 105-38-69.
E-mail: ikologrivova@gmail.com

Address for correspondence:

Irina V. Kologrivova
Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research
Medical Centre, Russian Academy of Sciences
111a Kievskaya St
Tomsk
634012 Russian Federation
Phone: +7 (913) 105-38-69.
E-mail: ikologrivova@gmail.com

Образец цитирования:

И.В. Кологривова, Т.Е. Сулова, А.И. Выросткова,
О.А. Кошельская, О.А. Харитонов, Е.С. Кравченко,
А.А. Дмитриуков «Размер тромбоцитарно-
лейкоцитарных агрегатов у пациентов с различной
выраженностью коронарного атеросклероза»
// Медицинская иммунология, 2026. Т. 28, № 2.
С. 339-348.

doi: 10.15789/1563-0625-SOP-2960

© Кологривова И.В. и соавт., 2026

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

I.V. Kologrivova, T.E. Suslova, A.I. Vyrostkova,
O.A. Koshelskaya, O.A. Kharitonova, E.S. Kravchenko,
A.A. Dmitriukov "Size of platelet-leukocyte aggregates
in patients with various degree of coronary atherosclerosis",
Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya,
2026, Vol. 28, no. 2, pp. 339-348.
doi: 10.15789/1563-0625-SOP-2960

© Kologrivova I.V. et al., 2026

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

DOI: 10.15789/1563-0625-SOP-2960

агрегатов (с 3 и более чем с 3 тромбоцитами) прямо коррелировала с величиной Gensini Score, концентрацией IL-1 β , системными воспалительными индексами, отношением концентрации триглицеридов к глюкозе и триглицеридов к холестеролу липопротеинов высокой плотности (индексы инсулинорезистентности), и обратно – с содержанием холестерина липопротеинов высокой плотности. Для доли мелких агрегатов (1 лимфоцит с 1 тромбоцитом) были характерны обратные корреляции с выраженностью коронарного атеросклероза, концентрации IL-1 β и индексом инсулинорезистентности. Таким образом, отличительной чертой пациентов с коронарным атеросклерозом является количество тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов, а размер гетеротипических агрегатов. Неблагоприятным признаком является образование крупных агрегатов, в состав которых входит 3 и более тромбоцита, что также взаимосвязано с интенсивностью системного воспаления и метаболическим дисбалансом.

Ключевые слова: тромбоцитарно-лейкоцитарные агрегаты, проточная цитометрия с визуализацией, атеросклероз, P-селектин, IL-1 β , липиды

SIZE OF PLATELET-LEUKOCYTE AGGREGATES IN PATIENTS WITH VARIOUS DEGREE OF CORONARY ATHEROSCLEROSIS

Kologrivova I.V.^a, Suslova T.E.^a, Vrostkova A.I.^{a, b}, Koshelskaya O.A.^a, Kharitonova O.A.^a, Kravchenko E.S.^a, Dmitriukov A.A.^a

^a Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

^b Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Abstract. An increased content of platelet-leukocyte aggregates suggests an elevated thrombogenic and inflammatory activity of peripheral blood cells. The aim of this study was to investigate the ratios and properties of platelet-monocyte and platelet-lymphocyte aggregates in patients with coronary atherosclerosis. The study included 19 patients with coronary artery disease and coronary atherosclerosis (15 men; 4 women; their mean age was 59.0 (55.0; 69.0) years old. The comparison group consisted of eight patients at high cardiovascular risk without coronary atherosclerosis. The atherosclerosis severity was assessed by coronary angiography and Gensini Score of ≥ 42.5 points. Platelet-leukocyte aggregates were analyzed by imaging flow cytometry. We assessed the percentage of platelet-monocyte and platelet-lymphocyte aggregates; the percentage of P-selectin (CD62P)⁺ aggregates; the number of platelets aggregated with each individual leukocyte (either monocyte or lymphocyte). In patients with coronary atherosclerosis, a significantly lower number of monocytes formed small aggregates of 1 monocyte and 1 platelet as compared to patients without atherosclerosis (Gensini Score > 0), i.e., 78.8% (68.1; 86.2) versus 84.7% (83.8; 87.1) ($p = 0.039$). At the same time, in patients with more severe atherosclerosis (Gensini Score ≥ 42.5), the percentage of lymphocyte aggregates with more than 3 platelets tended to increase to 0.6% (0.3; 1.6) compared to patients with Gensini Score < 42.5 with 0.1% (0; 0.8) ($p = 0.075$). The proportion of large platelet-lymphocyte aggregates (with 3 or more platelets) directly correlated with Gensini Score, IL-1 β concentration, systemic inflammatory indices, as well as with ratios of triglycerides/glucose and triglycerides/high-density lipoprotein cholesterol (insulin resistance indices), and showed inverse correlation with high-density lipoprotein cholesterol concentration. The percentage of small aggregates (1 lymphocyte with 1 platelet) inversely correlated with severity of coronary atherosclerosis, IL-1 β concentration, and insulin resistance index. Thus, the larger size of heterotypic aggregates but not the increased number of platelet-leukocyte aggregates seems to be a distinguishing feature between patients with coronary atherosclerosis. Formation of large aggregates with 3 or more platelets is an unfavorable sign which is also associated with intensity of systemic inflammation and metabolic imbalance.

Keywords: platelet-leukocyte aggregates, imaging flow cytometry, atherosclerosis, P-selectin, IL-1 β , lipids

The study was performed in the framework of fundamental research No. 122020300043-1.

Introduction

The increased lifespan together with the spread of unhealthy lifestyle and stress pressure has facilitated propagation of atherosclerosis and coronary artery disease (CAD), despite the vast implementation of new therapeutic approaches. The decreased age of patients affected also gives rise to a global concern [11].

Platelets represent unique anucleated cells, about 2-3 μm in diameter, linking the processes of inflammation and thrombogenesis, and, thus, playing an indispensable role in atherogenesis [16]. Large-scale studies have demonstrated that activation of platelets is associated with calcification of the arterial wall and narrowing of the arterial diameter [3].

Platelet-leukocyte aggregates are formed as a consequence of thrombotic or immune reactions and represent complexes of at least one leukocyte with one platelet. Platelet-leukocyte aggregates may be formed both with and without involvement of P-selectin [7]. All the types of leukocytes are capable of interacting with platelets. However, platelet-monocyte aggregates remain the most studied ones, and platelets' P-selectin preferentially binds to P-selectin glycoprotein ligand 1 (PSGL-1) expressed on monocytes [15]. Factors inducing the formation of platelet-leukocyte aggregates include standard pro-thrombotic substances (ADP, collagen, thrombin), lipopolysaccharide and interleukin-1 β (IL-1 β) at low concentration, decreased pH, shear stress and exposure to danger-associated molecular patterns (DAMPs) during vessels' damage. In contrast, C-type natriuretic protein (CNP) and nitric oxide (NO), released by normal endothelial cells, inhibit the formation of platelet-leukocyte aggregates, as well as methylation of platelet endothelial aggregation receptor-1 (PEAR-1) [16].

Even though platelet-leukocyte aggregates have proven to be the biomarkers of high cardiovascular risk, efficacy of antiplatelet therapy and development of complications during interventional therapy [16], there is still much to be understood about platelet-leukocyte interactions. The established protocol to study platelet-leukocyte aggregates is missing. Meanwhile, new emerging methods allow for more in-depth analysis than was possible years before. For example, the method of imaging flow cytometry permits not only to explore the numbers of aggregates, but also to identify their size and precise number of platelets tethered to a certain leukocyte [7].

The concentration of platelet-leukocyte aggregates has been demonstrated to correlate with inflammation intensity during certain pathologies [1, 5]. A standard biomarker of the residual inflammatory risk in CAD patients, high-sensitive C-reactive protein (hsCRP)

is not always effective for detecting the presence of low-grade chronic inflammation [11]. Systemic inflammatory indices, based on the basic parameters of blood cell count (numbers of neutrophils, monocytes, lymphocytes, and platelets) are widely studied as promising biomarkers of cardiovascular risk and predisposition to plaque formation [4], but their interconnection with the ability of platelets to form aggregates with leukocytes has never been explored.

The aim of the present study was to investigate the interconnection between the formation of platelet-monocyte and platelet-lymphocyte aggregates and the severity of coronary atherosclerosis, taking into consideration the size of the aggregates and the severity of inflammation in patients at high cardiovascular risk.

Materials and methods

Patients

An observational single-centered comparative study was performed in the Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC (Director – academic S.V. Popov). In total, 27 patients were recruited.

All the procedures were conducted in accordance with the Declaration of Helsinki with amendments as of 2000 and “Rules of Clinical Practice in the Russian Federation” approved by the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation in 19 June 2003, No. 266. The protocol of the study was approved by the Biomedical Ethics Committee of Cardiology Research Institute (protocol No. 210 of February 18, 2021). All the recruited patients signed an informed consent before participation in the study.

All the patients received standard conventional therapy, including RAAS inhibitors, Ca²⁺ channels blockers, beta-blockers, and statins. Patients diagnosed with type 2 diabetes mellitus (T2DM) received standard glucose-lowering therapy.

Inclusion criteria were as follows: the presence of the confirmed coronary artery disease or high cardiovascular risk; indications to perform coronary angiography; age 40-80 y.o.; consent to participate in the study. Exclusion criteria were as follows: the presence of the acute cardiovascular event or revascularization in the 6 months preceding the study; an acute inflammatory condition in the last 30 days; the presence of any other serious disorder other than atherosclerosis (autoimmune or hematological disorder; cancer; hepatic or kidney disorders); refusal to participate in the study.

All the patients underwent selective coronary angiography on an Artis one angiographic complex and Digitron-3NAC computer system (Siemens Shenzhen Magnetic Resonance Ltd., Shenzhen, China). The patients were divided into two groups based on the results of the selective coronary angiography: those with coronary atherosclerosis (n = 19) and those without (n = 8). Gensini Score was calculated based

on the results of coronary angiography to evaluate the severity and spread of atherosclerosis [6].

All the patients underwent clinical and anthropometric examination. The anthropometric obesity parameters, including body mass index (BMI), waist circumference (WC) and waist-to-hip ratio (WHR), were evaluated.

Flow cytometry

Fasting blood was collected in vacuum tubes with ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA). The buffy coats obtained during density gradient centrifugation (Histopaque 1077, Sigma Aldrich, USA), containing both mononuclear leukocytes and platelets, were collected and washed twice with phosphate buffer saline (PBS, Sigma Aldrich, USA). A 100 μ l aliquot of cell suspension was stained with monoclonal antibodies, conjugated to fluorochromes: anti-CD45-allophycocyanin (APC), anti-CD49b-phycoerythrin (PE), anti-CD62P-fluorescein isothiocyanate (FITC) (all reagents: Becton Dickinson, USA). Cells were lysed to remove the remaining erythrocytes, washed and fixed (all buffers: Becton Dickinson, USA). Samples were analyzed on an Amnis FlowSight imaging flow cytometer (Cytek Biosciences, Fremont, CA, USA) equipped with 488 nm and 642 nm lasers. INSPIRE software version 100.3.218.0 (Amnis Corporation, Seattle, DC, USA) was used for analysis of the collected data. Populations of monocytes and lymphocytes were identified based on the parameters of side scatter (SSC) and cell area, detected in the bright field channel [14]. Platelet-monocyte and platelet-lymphocyte aggregates were gated as cells positive both for CD45 and CD49b antigens. To identify the true aggregates of leukocytes and platelets and to exclude concomitant events, the dilate mask (plus 1 pixel) was applied to the bright field image of leukocytes, followed by calculation of the Internalization Feature of the CD49b-PE signal within the CD45-APC leukocytes' mask. Events with the score of the Internalization Feature equal to or more than 0 were considered to be true aggregates, while those with the negative score were discarded as concomitant events. The percentage of true aggregates out of the total number of monocytes or lymphocytes was calculated. The percentage of P-selectin positive (CD62P⁺) aggregates of the total number of aggregates was also calculated. The Spot count feature was used to calculate the number of platelets bound to leukocytes.

ELISA

Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was performed in fasting serum. In particular, the concentrations of high-sensitive C-reactive protein (hsCRP, Biomerica, USA), IL-1 β , IL-10 (all cytokine kits – VECTOR-BEST, Novosibirsk, Russia) were measured.

Systemic inflammatory indices

The systemic inflammatory indices were calculated based on the results of the complete blood count obtained on the automatic hematological analyzer and included: Neutrophil/Lymphocyte Ratio (NLR) = neutrophil count \div lymphocyte count; Monocyte/Lymphocyte Ratio (MLR) = monocyte count \div lymphocyte count; Platelet/Lymphocyte Ratio (PLR) = platelet count \div lymphocyte count; Systemic Inflammation Response Index (SIRI) = neutrophil count \times monocyte count \div lymphocyte count; Aggregate Index of Systemic Inflammation (AISI) = neutrophil count \times monocyte count \times platelet count \div lymphocyte count; Systemic Inflammation Index (SII) = neutrophil count \times platelet count \div lymphocyte count.

Biochemical assays

The analyzed biochemical parameters included the concentrations of fasting glucose, the percentage of glycated hemoglobin, and the concentrations of total cholesterol, triglycerides (TG), and high-density lipoproteins cholesterol (HDL-C), which were measured by Cobas 6000 C501 (Roche, Mannheim, Germany) automatic analyzer. The concentration of low-density lipoproteins cholesterol (LDL-C) was calculated by the Friedwald equation: LDL-C (mM) = total cholesterol (mM) – (HDL-C (mM) + TG (mM)/2.2). The TG/glucose ratio (TyG index) was calculated as a measure of insulin resistance using the formula: \ln (TG (mg/dl) \times fasting glucose (mg/dl)/2) [9]. The ratio TG/HDL-C was also calculated as a measure of insulin resistance.

Statistics

The data were processed using Statistics 10.0 software (StatSoft Inc., USA). The normality of the distribution of the tested parameters was checked via the Shapiro-Wilk test. The results were represented as median (Me) and interquartile interval (Q_{0.25}-Q_{0.75}). Categorical data were represented as n and %, when appropriate. The Mann-Whitney Rank Sum Test was used to evaluate the presence of differences between independent samples; the Wilcoxon Signed Rank Test was used to evaluate the presence of differences between paired samples. The Spearman correlation coefficient (rs) was calculated to assess the presence of correlations between parameters. A two-sided p value < 0.05 was considered to be significant.

Results

As expected, patients with atherosclerosis had higher values of Gensini Score and a higher intake of statins (Table 1). All the other basic clinical parameters, including the presence of comorbidities and anthropometric characteristics of obesity, were comparable between patients with and without atherosclerosis (Table 1).

TABLE 1. BASIC CHARACTERISTICS OF PATIENTS

Parameters	Patients with coronary atherosclerosis (n = 19)	Patients without coronary atherosclerosis (n = 8)	p
Sex (men/women)	15/4	4/4	0.183
Age, years	59.0 (55.0-69.0)	66.0 (62.0-67.0)	0.534
Patients with hypertension, n	18	8	0.999
Hypertension duration, years	20.0 (15.0-20.0)	13.0 (10.0-15.0)	0.120
Patients with diabetes mellitus type 2, n	7	1	0.365
Atherosclerosis severity (Gensini Score, points)	42.5 (19.0-75.0)	1.0 (0-3.5)	<0.001
Body mass index, kg/m ²	27.0 (25.0-32.2)	32.0 (29.2-34.3)	0.120
Waist circumference, cm	100.0 (93.0-108.0)	113.0 (112.0-119.0)	0.087
Waist-to-hip ratio	0.99 (0.92-1.03)	0.97 (0.93-1.09)	0.857
Statins intake, n	18	4	0.017

TABLE 2. PROPERTIES OF PLATELET-LEUKOCYTES AGGREGATES IN PATIENTS DEPENDING ON THE PRESENCE OF ATHEROSCLEROSIS

Parameters	Patients with coronary atherosclerosis (n = 19)	Patients without coronary atherosclerosis (n = 8)	p
Monocytes, %	12.3 (9.2-15.1)	10.8 (8.9-13.3)	0.360
Platelet-monocytes aggregates (PMA), %	21.7 (8.8-40.3)	20.1 (14.4-26.5)	0.481
P-selectin ⁺ PMA, %	96.1 (89.0-99.0)	92.4 (81.0-95.9)	0.333
PMA – 1 platelet, %	78.8 (68.1-86.2)	84.7 (83.8-87.1)	0.039
PMA – 2 platelets, %	13.3 (8.8-22.7)	11.8 (10.7-14.0)	0.549
PMA – 3 platelets, %	1.8 (0.6-4.8)	0.3 (0.1-1.1)	0.449
PMA > 1 platelets, %	16.4 (10.3-31.2)	15.0 (12.2-16.1)	0.481
PMA > 3 platelets, %	0.4 (0.0-1.6)	0.3 (0.1-1.1)	0.979
Lymphocytes, %	68.6 (60.0-76.1)	76.3 (64.5-80.8)	0.197
Platelet-lymphocytes aggregates (PLyA), %	4.2 (2.0-8.8)	2.7 (2.2-6.9)	0.658
P-selectin ⁺ PLyA, %	70.0 (48.1-80.0)	56.8 (37.8-65.8)	0.217
PLyA – 1 platelet, %	87.8 (81.7-92.8)	94.4 (87.2-95.3)	0.238
PLyA – 2 platelets, %	5.2 (2.6-12.5)	4.0 (2.6-7.4)	0.549
PLyA – 3 platelets, %	0.6 (0.2-2.1)	0.3 (0.2-0.5)	0.658
PLyA > 1 platelets, %	5.9 (2.6-16.9)	4.2 (3.0-10.7)	0.658
PLyA > 3 platelets, %	0.4 (0.0-1.3)	0.3 (0.2-0.5)	0.621

Note. PMA, platelet-monocytes aggregates; PLyA, platelet-lymphocytes aggregates; % of monocytes and lymphocytes is indicated relating to total fraction of mononuclear leukocytes; % of PMA and PLyA is indicated out of all monocytes and lymphocytes; % of P-selectin⁺ aggregates is indicated out of all aggregates.

The percentage of both platelet-monocyte and platelet-lymphocyte aggregates did not differ depending on the presence of atherosclerosis (Table 2). Meanwhile, patients with atherosclerosis had a lower percentage of small aggregates (composed of 1 monocyte and 1 platelet) compared to patients without atherosclerosis (Table 2). There were significantly more

P-selectin⁺ platelet-monocyte aggregates compared to P-selectin⁺ platelet-lymphocyte aggregates in both patients with ($p < 0.001$) and without atherosclerosis ($p = 0.012$). Also, monocytes formed large aggregates with platelets at a higher frequency than lymphocytes, based on the percentage of aggregates with more than

TABLE 3. INFLAMMATORY AND METABOLIC BIOMARKERS IN PATIENTS DEPENDING ON THE PRESENCE OF ATHEROSCLEROSIS

Parameters	Patients with coronary atherosclerosis (n = 19)	Patients without coronary atherosclerosis (n = 8)	p
NLR	1.6 (1.1-2.5)	1.4 (1.1-1.7)	0.307
MLR	0.3 (0.2-0.3)	0.2 (0.2-0.3)	0.389
PLR	95.1 (65.1-154.4)	106.4 (79.9-139.7)	0.621
SIRI	1.0 (0.6-1.5)	0.8 (0.6-0.9)	0.163
AISI	229.5 (110.7-386.7)	193.3 (128.3-250.2)	0.585
SII	407.5 (241.9-480.1)	333.7 (246.6-432.0)	0.621
hsCRP, mg/L	3.8 (1.1-5.2)	8.8 (2.1-36.1)	0.307
IL-1 β , pg/mL	0.9 (0.7-1.3)	1.2 (0.5-1.2)	0.814
IL-10, pg/mL	2.0 (1.7-3.2)	1.8 (0.4-4.3)	0.740
Glucose, mM	6.0 (5.3-6.8)	5.7 (5.4-5.9)	0.418
HbA1c, %	6.2 (5.8-6.6)	5.5 (4.5-5.8)	0.010
Total cholesterol, mM	3.8 (3.0-4.6)	5.2 (3.2-5.6)	0.208
TG, mM	1.5 (1.0-1.9)	1.5 (1.1-1.9)	0.999
HDL-C, mM	1.1 (1.0-1.3)	1.4 (1.1-1.5)	0.160
LDL-C, mM	2.0 (1.4-2.5)	2.9 (1.4-3.6)	0.489
TyG	3.9 (3.7-4.1)	3.8 (3.8-4.0)	0.638
TG/HDL-C	1.3 (0.8-2.0)	1.3 (0.8-1.6)	0.581

Note. NLR, Neutrophil/Lymphocyte Ratio; MLR, Monocyte/Lymphocyte Ratio; PLR, Platelet/Lymphocyte Ratio; SIRI, Systemic Inflammation Response Index; AISI, Aggregate Index of Systemic Inflammation; SII, Systemic Inflammation Index; hsCRP, high-sensitive C-reactive protein; IL, interleukin; HbA1c, glycated hemoglobin; TG, triglycerides; HDL-C, high-density lipoproteins cholesterol; LDL-C, low density lipoproteins cholesterol; TyG, TG/glucose ratio.

1 platelet ($p < 0.001$ and $p = 0.012$ for patients with and without atherosclerosis, respectively).

The systemic inflammatory indices and concentrations of cytokines and metabolic parameters did not differ between the groups of patients, except for the level of glycated hemoglobin, which was higher in patients with atherosclerosis (Table 3). Of note, the frequency of patients with type 2 diabetes mellitus was comparable between the groups (Table 1).

The median of Gensini Score, reflecting the severity of coronary atherosclerosis, in patients with atherosclerotic plaques constituted 42.5. Patients with coronary atherosclerosis were divided into two groups based on their Gensini Score values. Patients with Gensini Score ≥ 42.5 tended to have more large platelet-lymphocyte aggregates (with more than 3 platelets associated with 1 lymphocyte) compared to patients with Gensini Score < 42.5 (Table 4).

The frequency of small platelet-lymphocyte aggregates (composed of 1 lymphocyte and 1 platelet) inversely correlated with Gensini Score, the concentration of IL-1 β , and ratio TG/HDL-C in the total group of patients. At the same time, frequencies

of large platelet-lymphocyte aggregates (composed of 1 lymphocyte with 3 or more platelets) positively correlated with several systemic inflammatory indices (SII, NLR, PLR) and concentration of IL-1 β , while correlation with the concentration of atheroprotective HDL-C was negative (Table 5). We also observed the correlation between frequencies of platelet-lymphocyte aggregates with more than 3 platelets and Gensini Score and parameters of insulin resistance (TyG and TG/HDL-C ratios) (Table 5).

Discussion

According to our results, the main difference between patients with and without atherosclerosis may be not the frequency of platelet-leukocyte aggregates, but rather the size of aggregates. The smaller aggregates formed by one leukocyte and one platelet appeared to be typical of patients without coronary atherosclerosis, while higher Gensini Score values were associated with the increased percentage of larger aggregates formed by several platelets attached to a single leukocyte. Of note, large platelet-lymphocyte aggregates rather than platelet-monocyte aggregates

TABLE 4. PROPERTIES OF PLATELET-LEUKOCYTES AGGREGATES IN PATIENTS WITH CORONARY ATHEROSCLEROSIS DEPENDING ON ITS SEVERITY

Parameters	Patients with Gensini Score < 42.5 (n = 8)	Patients with Gensini Score ≥ 42.5 (n = 11)	p
Monocytes, %	13.5 (11.1-17.2)	11.4 (8.5-15.0)	0.351
Platelet-monocytes aggregates (PMA), %	21.4 (15.9-27.7)	28.8 (7.1-43.2)	0.967
P-selectin ⁺ PMA, %	96.3 (91.6-98.0)	96.1 (87.8-99.0)	0.904
PMA – 1 platelet, %	79.2 (70.5-84.6)	78.3 (59.5-86.3)	0.717
PMA – 2 platelets, %	14.3 (10.6-20.8)	11.2 (8.2-25.7)	0.600
PMA – 3 platelets, %	1.3 (0.5-3.9)	2.2 (0.6-6.3)	0.395
PMA > 1 platelets, %	18.5 (11.4-25.7)	12.6 (9.4-38.0)	0.903
PMA > 3 platelets, %	0.5 (0.2-1.5)	0.3 (0-1.6)	0.778
Lymphocytes, %	69.4 (68.3-74.3)	66.0 (59.7-77.4)	0.840
Platelet-lymphocytes aggregates (PLyA), %	4.4 (3.0-8.4)	4.2 (1.7-9.3)	0.492
P-selectin ⁺ PLyA, %	70.0 (65.9-77.9)	74.7 (45.0-80.1)	0.999
PLyA – 1 platelet, %	90.9 (85.4-95.4)	84.9 (79.1-92.0)	0.109
PLyA – 2 platelets, %	4.7 (2.8-10.2)	8.8 (1.5-13.9)	0.717
PLyA – 3 platelets, %	0.5 (0.2-1.4)	0.8 (0.3-2.2)	0.442
PLyA > 1 platelets, %	5.2 (2.9-12.4)	10.1 (2.3-17.1)	0.717
PLyA > 3 platelets, %	0.1 (0.0-0.8)	0.6 (0.3-1.6)	0.075

Note. PMA, platelet-monocytes aggregates; PLyA, platelet-lymphocytes aggregates; % of monocytes and lymphocytes is indicated relating to total fraction of mononuclear leukocytes; % of PMA and PLyA is indicated out of all monocytes and lymphocytes; % of P-selectin⁺ aggregates is indicated out of all aggregates.

appeared to be more significant for distinction of patients with more severe atherosclerosis.

The use of imaging flow cytometry allowed us to eliminate the problem of coincident events, which could interrogate the results of conventional flow cytometry of platelet-leukocyte aggregates and lead to as many as 30% of false positive results [7].

Platelets play an indispensable role in immune responses, both binding definite pathogens and activating immune cells. Even though platelets are anucleated cells, they were shown to contain mRNA for all types of Toll-like receptors (TLRs) and NF-κB. Platelet α-granules contain a vast variety of cytokines, immune molecules and growth factors, including CD40L, CD62P, transforming growth factor β (TGF-β), macrophage inflammatory protein 1α (MIP-1α), regulated and normal T cell expressed and secreted (RANTES), IL-1β, and many others. Platelet microvascular vesicles are the most abundant in the peripheral blood and represent potent inflammatory mediators in both infectious and non-infectious inflammatory disorders, including CAD [12]. Relationships between platelet-lymphocyte aggregates and markers of systemic inflammation (values of inflammatory indices and

concentration of IL-1β), revealed in our study, further confirm close association between inflammation and platelet function.

The receptors enabling interaction between platelets and leukocytes include P-selectin (CD62P) and CD40 ligand (CD40L) on platelets, and PSGL, CD40 and CD11b/CD18 on leukocytes [5].

The interaction between platelets and leukocytes has several consequences. On the one hand, aggregates are formed as a result of the release of biologically active substances from platelet granules, and hence, may be a marker of predisposition to atherothrombosis, acute cardiovascular events, and inefficacy of anti-platelet therapy [16]. On the other hand, binding platelets to white blood cells induces activation of the latter and may contribute to inflammation development [18]. Thus, the formation of platelet-leukocyte aggregates may play an indispensable role in the development of atherosclerosis, which was proven to be an inflammatory disorder long ago.

Platelets attached to monocytes have been shown to secrete alpha-granules, containing several biologically active substances, including β2-microglobulin, which may favor differentiation of monocytes into CD16⁺ cells [18]. Intermediate monocytes expressing both

TABLE 5. CORRELATIONS BETWEEN PLATELET-LEUKOCYTES AGGREGATES, BIOCHEMICAL PARAMETERS AND CLINICAL CHARACTERISTICS

Parameters	PLyA-1, %	PLyA-3, %	PLyA>3, %
Gensisni Score, points	$r_s = -0.529$; $p = 0.009$		$r_s = 0.453$; $p = 0.030$
IL-1 β , pg/mL	$r_s = -0.661$; $p = 0.001$	$r_s = 0.544$; $p = 0.011$	$r_s = 0.708$; $p < 0.001$
SII		$r_s = 0.449$; $p = 0.019$	$r_s = 0.386$; $p = 0.047$
NLR		$r_s = 0.458$; $p = 0.016$	$r_s = 0.487$; $p = 0.010$
PLR		$r_s = 0.506$; $p = 0.007$	$r_s = 0.392$; $p = 0.043$
HDL-C, mM		$r_s = -0.517$; $p = 0.010$	$r_s = -0.557$; $p = 0.005$
TyG			$r_s = 0.503$; $p = 0.014$
TG/HDL-C	$r_s = -0.426$; $p = 0.038$		$r_s = 0.498$; $p = 0.013$

Note. PLyA-1, platelet-lymphocytes aggregates with 1 platelet; PLyA-3, platelet-lymphocytes aggregates with 3 platelets; PLyA > 3, platelet-lymphocytes aggregates with more than 3 platelets; SII, systemic inflammatory index; NLR, neutrophil/lymphocytes ratio; PLR, platelet/lymphocytes ratio; HDL-C, high density cholesterol; TyG, index triglycerides/glucose; TG/HDL-C, triglycerides/high density lipoproteins cholesterol ratio.

CD14 and CD16 were associated with increased severity of atherosclerosis, especially in metabolically compromised patients [9]. Binding of platelets to monocytes induced polarization of the latter towards inflammatory phenotype and increased production of inflammatory cytokines: TNF α , IL-1 β , IL-12, IL-8, IL-6, MIP-1 β [15, 12].

Platelet-lymphocyte aggregates are less studied than platelet-monocyte aggregates. According to the available data, platelets are more readily bound to previously activated enlarged T lymphocytes, both helper and cytotoxic, and NK cells. Binding to B cells appeared to be only residual [10]. Platelets were required to prime T lymphocyte to differentiation towards Th1 and Th17 lineages. Platelet-depleted animals did not develop experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) upon immunization with myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG)35-55 peptide [17]. Co-incubation of platelets with CD4⁺ lymphocytes skewed their differentiation towards Th1/Th17 axis, reducing the frequency of Th2 cells in the culture. This may be mediated by the production of serotonin (5HT), CXCL4 and CCL5 by platelets, and by the release of these substances via the interaction between platelets and lymphocytes in a manner similar to that in the neuron synapse [17]. However, the formation of platelet-lymphocyte aggregates via interaction between CD40-CD40L and P-selectin-PSGL was associated with diminished activation of Th1 and Th17 cells and rather led to resolution of inflammation. Normally, such close interaction between platelets and lymphocytes was observed after exhaustion of platelets and their inability to secrete biologically active substances in granules [17]. The possibility exists that the direction of T cell differentiation might also be dependent upon the number of adhered platelets, which was not studied

in the previous works. This might be the focus of our further research.

We have revealed close relationships between the frequency of platelet-lymphocyte aggregates with various number of adhered platelets and such metabolic parameters as HDL-C and metabolic indices. Of note, the concentration of atheroprotective HDL-C was inversely associated with the percentage of large aggregates, while proatherogenic indices demonstrated direct correlations. The fact that metabolic reprogramming of immune cells occurs during the immune response became widely accepted, and even led to the appearance of a new branch of science – immunometabolism. Since platelets are involved in inflammation development, it is reasonable to assume that their activity is dependent on the metabolic profile [19]. This was confirmed in patients with sickle-cell anemia, who demonstrated an impaired platelet-specific metabolic dysfunction [2]. The disturbed lipid profile in patients with cardiovascular disorders was associated with increased platelet absorption of cholesterol from lipid-rich environment and subsequent hyperactivation of platelets [13].

Agents, controlling platelets functions, such as cyclooxygenase and P2Y12 inhibitors, not only suppressed thrombotic functions, but also dampened their inflammatory potential [12].

One of the limitations of our work is a relatively low number of patients enrolled. Also, the distinction between platelet-monocyte and platelet-lymphocyte aggregates was made based on the parameters of cell size and SSC intensity. The use of the specific markers to distinguish between different monocyte and lymphocyte subsets, such as CD14, CD16 (for monocytes), CD3, CD4, CD8, and specific

chemokine receptors (for lymphocytes), could have yielded more specific results.

Conclusions

In our study, we have demonstrated for the first time that the presence of coronary atherosclerosis is associated with the decreased number of small aggregates formed between monocytes and platelets. The increase in coronary atherosclerosis severity correlates with

elevation in the frequency of large aggregates between lymphocytes and platelets, which is also interconnected with the intensity of systemic inflammation and parameters of metabolic disturbances.

Acknowledgements

The authors would like to thank Mariia Iuzhakova for help with editing of the manuscript language.

References

1. Åberg M., Björklund E., Wikström G., Christersson C. Platelet-leukocyte aggregate formation and inflammation in patients with pulmonary arterial hypertension and CTEPH. *Platelets*, 2022, Vol. 33, no. 8, pp. 1199-1207.
2. Chacko B.K., Smith M.R., Johnson M.S., Benavides G., Culp M.L., Pilli J., Shiva S., Uppal K., Go Y.M., Jones D.P., Darley-Usmar V.M. Mitochondria in precision medicine; linking bioenergetics and metabolomics in platelets. *Redox. Biol.*, 2019, Vol. 22, 101165. doi: 10.1016/j.redox.2019.101165.
3. Cunha J., Chan M.V., Nkambule B.B., Thibord F., Lachapelle A., Pashek R.E., Vasani R.S., Rong J., Benjamin E.J., Hamburg N.M., Chen M.H., Mitchell G.F., Johnson A.D. Trends among platelet function, arterial calcium, and vascular function measures. *Platelets*, 2023, Vol. 34, no. 1, 2238835. doi: 10.1080/09537104.2023.2238835.
4. Feng R., Dai Y., Du S., Liang W., Chen H., Chen C., He T., Tao T., Hu Z., Guo P., Ye W. Leukocyte and platelet related inflammatory indicators and risk of carotid and femoral plaques: a population-based cross-sectional study in Southeast China. *Angiology*, 2024, Vol. 75, no. 1, pp. 79-89.
5. Finsterbusch M., Schrottmaier W.C., Kral-Pointner J.B., Salzmann M., Assinger A. Measuring and interpreting platelet-leukocyte aggregates. *Platelets*, 2018, Vol. 29, no. 7, pp. 677-685.
6. Gensini G.G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am. J. Cardiol.*, 1983, Vol. 51, no. 3, 606. doi: 10.1016/s0002-9149(83)80105-2.
7. Hui H., Fuller K.A., Erber W.N., Linden M.D. Imaging flow cytometry in the assessment of leukocyte-platelet aggregates. *Methods*, 2017, Vol. 112, pp. 46-54.
8. Jin J.L., Cao Y.X., Wu L.G., You X.D., Guo Y.L., Wu N.Q., Zhu C.G., Gao Y., Dong Q.T., Zhang H.W., Sun D., Liu G., Dong Q., Li J.J. Triglyceride glucose index for predicting cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease. *J. Thorac. Dis.*, 2018, Vol. 10, no. 11, pp. 6137-6146.
9. Kologrivova I.V., Suslova T.E., Koshelskaya O.A., Kravchenko E.S., Kharitonova O.A., Romanova E.A., Vyrostkova A.I., Boshchenko A.A. Intermediate monocytes and circulating endothelial cells: interplay with severity of atherosclerosis in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus. *Biomedicines*, 2023, Vol. 11, no. 11, 2911. doi: 10.3390/biomedicines11112911.
10. Li N., Ji Q., Hjerdahl P. Platelet-lymphocyte conjugation differs between lymphocyte subpopulations. *J. Thromb. Haemost.*, 2006, Vol. 4, no. 4, pp. 874-881.
11. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature*, 2021, Vol. 592, no. 7855, pp. 524-533.
12. Ludwig N., Hilger A., Zarbock A., Rossaint J. Platelets at the crossroads of pro-inflammatory and resolution pathways during inflammation. *Cells*, 2022, Vol. 11, no. 12, 1957. doi: 10.3390/cells11121957.
13. Manke M.C., Ahrends R., Borst O. Platelet lipid metabolism in vascular thrombo-inflammation. *Pharmacol. Ther.*, 2022, Vol. 237, 108258. doi: 10.1016/j.pharmthera.2022.108258.
14. Nagasawa A., Matsuno K., Tamura S., Hayasaka K., Shimizu C., Moriyama T. The basis examination of leukocyte-platelet aggregates with CD45 gating as a novel platelet activation marker. *Int. J. Lab. Hematol.*, 2013, Vol. 35, no. 5, pp. 534-541.
15. Pavlov O.V., Chepanov S.V., Selutin A.V., Selkov S.A. Platelet-leukocyte interactions: immunoregulatory role and pathophysiological relevance. *Medical Immunology (Russia)*, 2022, Vol. 24, no. 5, pp. 871-888. (In Russ.) doi: 10.15789/1563-0625-PLI-2511.
16. Pluta K., Porebska K., Urbanowicz T., Gąsecka A., Ołasińska-Wiśniewska A., Targoński R., Krasieńska A., Filipiak K.J., Jemielity M., Krasieński Z. Platelet-leucocyte aggregates as novel biomarkers in cardiovascular diseases. *Biology (Basel)*, 2022, Vol. 11, no. 2, 224. doi: 10.3390/biology11020224.

17. Ponomarev E.D. Fresh evidence for platelets as neuronal and innate immune cells: their role in the activation, differentiation, and deactivation of Th1, Th17, and Tregs during tissue inflammation. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 406. doi: 10.3389/fimmu.2018.00406.
18. Rolling C.C., Barrett T.J., Berger J.S. Platelet-monocyte aggregates: molecular mediators of thromboinflammation. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2023, Vol. 10, 960398. doi: 10.3389/fcvm.2023.960398.
19. Sagar R.C., Ajjan R.A., Naseem K.M. Non-traditional pathways for platelet pathophysiology in diabetes: implications for future therapeutic targets. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, Vol. 23, no. 9, 4973. doi: 10.3390/ijms23094973.

Авторы:

Кологривова И.В. — к.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической лабораторной диагностики Научно-исследовательского института кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия

Суслова Т.Е. — к.м.н., руководитель отделения клинической лабораторной диагностики Научно-исследовательского института кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия

Выросткова А.И. — студент ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; лаборант-исследователь отделения клинической лабораторной диагностики Научно-исследовательского института кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия

Кошельская О.А. — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца Научно-исследовательского института кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия

Харитонов О.А. — младший научный сотрудник отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца Научно-исследовательского института кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия

Кравченко Е.С. — младший научный сотрудник отделения клинической лабораторной диагностики Научно-исследовательского института кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия

Дмитрюков А.А. — аспирант, младший научный сотрудник отделения клинической лабораторной диагностики Научно-исследовательского института кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия

Authors:

Kologrivova I.V., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

Suslova T.E., PhD (Medicine), Head, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

Vyrostkova A.I., Student, Siberian State Medical University; Research Laboratory Assistant, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

Koshelskaya O.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Leading Research Associate, Department of Atherosclerosis and Coronary Artery Disease, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

Kharitonova O.A., PhD, MD (Medicine), Junior Research Associate, Department of Atherosclerosis and Coronary Artery Disease, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

Kravchenko E.S., PhD, MD (Medicine), Junior Research Associate, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

Dmitriukov A.A., Postgraduate Student, Junior Research Associate, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

ПОЛИМОРФИЗМ РЕГУЛЯТОРНЫХ РЕГИОНОВ ГЕНА ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ (*VEGF* rs699947 И rs3025039) У ПАЦИЕНТОВ ЗАПАДНО-СИБИРСКОГО РЕГИОНА РОССИИ, ПЕРЕБОЛЕВШИХ COVID-19

Шевченко А.В.¹, Коненков В.И.¹, Карасева А.А.², Афанасьева А.Д.²,
Логвиненко И.И.²

¹ Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр “Институт цитологии и генетики” Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия

² Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр “Институт цитологии и генетики” Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия

Резюме. *VEGF*-А считается одним из значимых цитокинов, связанных с ангиогенезом, повышение сывороточного уровня которого выявлено при коронавирусной инфекции COVID-19, и показана его ассоциированность с тяжестью течения и смертностью. В регуляторных областях кодирующего *VEGF* гена выявлен ряд полиморфных сайтов, влияющих на уровень экспрессии и связанных с уровнем его белковой продукции. Полиморфизм *VEGF*-2758 С/А (rs699947) расположен в промоторной области гена. При этом *VEGF*-2578 СС генотип ассоциирован с более высоким уровнем продукции относительно других генотипов. Полиморфизм *VEGF* 936 С/Т (rs3025039) расположен в 3' нетранслируемой области гена *VEGF*, и аллель Т ассоциирован со сниженным плазменным уровнем белка. Цель исследования – анализ ассоциированности полиморфных позиций регуляторных регионов гена *VEGF* (rs699947 и rs3025039) с тяжестью течения заболевания и сердечно-сосудистыми проблемами у пациентов Западно-Сибирского региона России, перенесших COVID-19. В исследование включено 260 пациентов, переболевших COVID-19 с разной степенью тяжести. При обследовании учитывалось наличие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в анамнезе и впервые возникших после COVID-19. Генотипирование *VEGF* rs699947 и *VEGF* rs3025039 осуществляли методом TagMan зондов. Достоверность различий частот распределения изучаемых признаков в группах определяли по двустороннему варианту точного метода Фишера. Нами не выявлено различий в распределении частот генотипов единичных полиморфных позиций и сложного генотипа *VEGF*-2578/*VEGF*+936 между группами с разной степенью тяжести протекания заболевания – тяжелой, средней, легкой как в общей группе пациентов, так и в subgroupе пациентов, отягощенных наличием сердечно-сосудистых заболеваний

Адрес для переписки:

Шевченко Алла Владимировна
Научно-исследовательский институт клинической
и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ
«Федеральный исследовательский центр “Институт
цитологии и генетики” Сибирского отделения Российской
академии наук»
630060, Россия, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2.
Тел.: 8 (952) 901-36-80.
E-mail: shalla64@mail.ru

Address for correspondence:

Alla V. Shevchenko
Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology,
Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian
Academy of Sciences
2 Timakov St
Novosibirsk
630060 Russian Federation
Phone: +7 (952) 901-36-80.
E-mail: shalla64@mail.ru

Образец цитирования:

А.В. Шевченко, В.И. Коненков, А.А. Карасева,
А.Д. Афанасьева, И.И. Логвиненко «Полиморфизм
регуляторных регионов гена фактора роста эндотелия
сосудов (*VEGF* rs699947 и rs3025039) у пациентов
Западно-Сибирского региона России, переболевших
COVID-19» // Медицинская иммунология, 2026. Т. 28,
№ 2. С. 349-358. doi: 10.15789/1563-0625-PIR-3281

© Шевченко А.В. и соавт., 2026

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

A.V. Shevchenko, V.I. Konenkov, A.A. Karaseva,
A.D. Afanaseva, I.I. Logvinenko “Polymorphism in regulatory
regions of the vascular endothelial growth factor gene
(*VEGF* rs699947 and rs3025039) in former COVID-19 patients
from Western Siberia”, *Medical Immunology (Russia)/
Meditsinskaya Immunologiya*, 2026, Vol. 28, no. 2, pp. 349-358.
doi: 10.15789/1563-0625-PIR-3281

© Shevchenko A.V. et al., 2026

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

DOI: 10.15789/1563-0625-PIR-3281

в анамнезе. Кроме того, не выявлено достоверно значимых различий между пациентами с вновь возникшими сердечно-сосудистыми осложнениями после перенесенной инфекции относительно переболевших пациентов без аналогичных осложнений, как по единичным генотипам, так и в комплексах *VEGF-2578/VEGF+936*. По нашим данным, функциональный полиморфизм *VEGF*-гена в анализируемых позициях не ассоциирован ни с тяжестью течения COVID-19, ни с сердечно-сосудистыми нарушениями при заболевании. Изменения уровня VEGF при развитии инфекционного заболевания могут быть связаны с изменением факторов на него влияющих, что требует дополнительного изучения.

Ключевые слова: COVID-19, тяжесть течения, сердечно-сосудистые заболевания, VEGF-полиморфизм, регуляторные регионы гена, постковидные осложнения

POLYMORPHISM IN REGULATORY REGIONS OF THE VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR GENE (*VEGF* rs699947 AND rs3025039) IN FORMER COVID-19 PATIENTS FROM WESTERN SIBERIA

Shevchenko A.V.^a, Konenkov V.I.^a, Karaseva A.A.^b, Afanaseva A.D.^b, Logvinenko I.I.^b

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

^b Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

Abstract. VEGF-A is significant cytokine associated with angiogenesis. In SARS-CoV-2 infection (COVID-19), an increased level of VEGF-A was detected in serum being associated with severity and mortality of the disease. A number of polymorphic sites have been identified in regulatory regions of this gene that are associated with VEGF production. The *VEGF-2758* (rs699947) is located in promoter region of this gene and the *VEGF-2578CC* genotype is associated with higher production rates. The *VEGF 936* (rs3025039) is located at the 3' untranslated region of *VEGF* gene, and its *T* allele is associated with a reduced plasma protein level. The aim of the study was to analyze the association of polymorphic positions of the regulatory regions of the *VEGF* gene (rs699947 and rs3025039) with clinical severity of the disease and cardiovascular problems in patients from the West Siberian region of Russia who previously suffered with COVID-19. The study included 260 former COVID-19 patients with varying degrees of severity. The examination took into account the previous history of cardiovascular diseases (CVD) and those with first clinical CVD signs occurring after the infection. *VEGF*rs699947 and *VEGF* rs3025039 were genotyped using TagMan probes. The significance of distribution differences in the studied genetic features was determined using a two-way version of the exact Fisher test. We did not find any differences in distribution of the genotype frequencies, both for single polymorphic positions and the complex *VEGF-2578/VEGF+936* between the groups with varying degrees of the disease severity (severe, moderate, and mild), both in general group of patients, and in the subgroup of patients with CVD history. Moreover, there were no significant differences revealed between patients with newly emerged CVD after infection compared to patients without similar complications, both for single genotypes and in *VEGF-2578/VEGF+936* complexes. According to our data, the functional polymorphism of the *VEGF* gene at these gene locuses is not associated with either COVID-19 severity, or with cardiovascular disorders accompanying the disease. Changes in VEGF levels may be due to various factors affecting it, thus requiring additional studies.

Keywords: COVID-19, clinical severity, cardiovascular diseases, VEGF polymorphism, regulatory regions, post-COVID complications

Введение

Анализ прошедшей пандемии COVID-19 показал связь заболевания с сосудистыми нарушениями у пациентов, опосредованные эндотелиальной дисфункцией [13]. Показано, что такие нарушения не только способствуют более высокому уровню смертности в случаях тяжелого за-

болевания, но и поражают различные системы и органы, включая легочную сосудистую сеть, сердце, ноги, селезенку, мозг [4, 15]. Предполагают, что подобные изменения, наряду с гипоксией, могут быть следствием патологического ангиоген-

неза [13]. Семейство факторов роста эндотелия сосудов (VEGF) и его рецепторы являются ключевыми регуляторами ангиогенеза. VEGF-A считается значимым цитокином, связанным с ангиогенезом и внутренним модулятором, играющим решающую роль в поддержании целостности эндотелиального слоя в сосудистой стенке [20]. Основным триггером секреции VEGF является гипоксия тканей, действие различных коагулопатических сигнальных молекул, таких как прокоагуляционные, антикоагуляционные и профибринолитические медиаторы [11]. Отмечено, что у лиц с диагнозом «COVID-19» наблюдается повышенная экспрессия различных проангиогенных факторов, таких как фактор роста эндотелия сосудов [2, 7].

В ряде исследований выявлено повышение сывороточного уровня VEGF при COVID-19 по сравнению со здоровыми контрольными группами [17, 22] и показана корреляция уровней VEGF со смертностью и тяжестью заболевания [6, 19, 25]. Однако, несмотря на наблюдаемую корреляцию между уровнями VEGF в сыворотке и тяжестью COVID-19, точные патофизиологические механизмы изменения уровней VEGF при заболевании остаются неясными.

В регуляторных областях кодирующего VEGF гена выявлен ряд полиморфных сайтов, влияющих на уровень экспрессии и связанных с уровнем его белковой продукции. Полиморфизм VEGF-2758C/A (rs699947) расположен в промоторной области гена и ассоциирован с уровнем общего холестерина и ЛПВП, повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, патологией периферических артерий. При этом VEGF-2578 CC генотип ассоциирован с более высоким уровнем продукции относительно других генотипов [21, 27]. Полиморфизм VEGF 936C/T (rs3025039) расположен в 3' нетранслируемой области гена VEGF, и аллель T ассоциирован со сниженным плазменным уровнем белка [18]. Показана ассоциированность данного полиморфного сайта с сердечно-сосудистыми заболеваниями, тромбозами [26].

Цель исследования – анализ ассоциированности полиморфных позиций регуляторных регионов гена VEGF (rs699947 и rs3025039) с тяжестью течения заболевания и сердечно-сосудистыми проблемами у пациентов Западно-Сибирского региона России перенесших COVID-19.

Материалы и методы

Пациенты

В исследование включено 260 пациентов в возрасте 26-84 года (47,5% мужчины), средний возраст составил $53,09 \pm 13,22$ года. Критерии включения в исследование: наличие COVID-19, подтвержденное положительным анализом –

РНК-коронавируса SARS-CoV-2 методом ПЦР во время заболевания и/или наличие антител IgG к коронавирусу SARSCoV-2; истечение двух месяцев после реконвалесценции. В исследование не были включены пациенты с сопутствующими острыми или хроническими заболеваниями в фазе обострения или неполной ремиссии. Все пациенты дали свое информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено Этическим комитетом НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирска (протокол № 71 от 10.11.2020). В ходе исследования учитывались пол, возраст, наличие хронических заболеваний в анамнезе, в том числе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): ишемическую болезнь сердца, артериальную гипертензию, перенесенный инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения. Каждый пациент проходил анкетирование. Обследование больных проводилось стандартизированной бригадой скрининга. В группе лиц с развитым постковидным синдромом выявлялись впервые возникшие сердечно-сосудистые заболевания, а также декомпенсация уже имеющихся до инфицирования COVID-19 заболеваний сердечно-сосудистой системы (ТИА, АГ, ХСН, дислипидемия, вероятная ИБС, нарушения ритма). Диагнозы выставлялись врачом-кардиологом на основании данных анамнеза и результатов проведенных исследований. Пациенты были разделены на 3 группы по анамнезу в соответствии с тяжестью течения COVID-19 в соответствии с российскими методическими рекомендациями [1]: 1-я группа – 122 пациента с легким течением, 2-я группа – 124 пациента со среднетяжелым течением, 3-я группа – 14 пациентов с тяжелым течением инфекции.

Генотипирование

Исследовали однонуклеотидный полиморфизм (SNP – single nucleotide polymorphism) VEGF-A2578C (rs699947) промоторного региона и VEGF+C936T (rs3025039) 3' нетранслируемого региона гена. Генотипирование осуществляли методом TagMan зондов с использованием коммерческих тест-систем (ООО «НПФ Синтол», Россия) согласно инструкции фирмы-производителя.

Статистический анализ

Статистическая обработка включала анализ частот встречаемости генотипов, отношение шансов (OR) с расчетом 95% доверительного интервала (95% CI). Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга. Достоверность различий частот распределения изучаемых признаков в альтернативных группах определяли по двустороннему варианту точного метода Фишера для четырехпольных таблиц.

Результаты

Нами проведен анализ распределения частот генотипов регуляторных регионов гена *VEGF* (rs699947 и rs3025039) в группе пациентов, переболевших COVID-19. Распределение генотипов по исследованному полиморфным локусам соответствовало равновесию Харди–Вайнберга (табл. 1). Не выявлено различий при анализе единичных исследуемых полиморфных позиций между группами с разной степенью тяжести протекания заболевания – тяжелой, средней, легкой (табл. 2). Также группы со средней и тяжелой степенью протекания инфекционного процесса не отличались по распределению частот сложного генотипа *VEGF-2578/VEGF+936* относительно пациентов перенесших COVID-19 в легкой форме (данные в таблицах не представлены).

Исходя из того, что пациенты с сердечно-сосудистыми нарушениями могут переносить COVID-19 тяжелее, мы провели анализ полиморфизма *VEGF*-гена в этой группе переболевших. Нами не выявлено статистически значимых различий в распределении как единичных генотипов между пациентами с разной тяжестью течения инфекционного процесса, так и *VEGF-2578/VEGF+936* генотипов (данные в таблицах не представлены). В таблице 3 представлены данные об отсутствии различий распределения частот анализируемых генотипов между переболевшими в средней + тяжелой форме относительно легкой в группе пациентов с кардиологическими проблемами в анамнезе до заболевания COVID-19.

Из 260 пациентов, переболевших COVID-19, 106 не имели в анамнезе сердечно-сосудистых нарушений до перенесенной коронавирусной инфекции. При этом в группе лиц (15 человек) с развитым постковидным синдромом были выяв-

лены впервые возникшие ССЗ. Предполагая, что сердечно-сосудистые проблемы после COVID-19 могут быть связаны в том числе и с ангиогенезом, мы провели анализ полиморфизма *VEGF* в данной группе (табл. 4). Однако нами не были выявлены статистически значимые различия между пациентами с вновь возникшими сердечно-сосудистыми осложнениями относительно переболевших пациентов без аналогичных осложнений, как по единичным генотипам, так и в комплексах *VEGF-2578/VEGF+936*.

Обсуждение

Исследования *VEGF*-А в контексте инфекционных заболеваний указывают на его значительную роль в сосудистых и воспалительных реакциях при развитии инфекционного процесса. Выявлено, что вирусы используют клеточный сигнальный аппарат человека для повышения экспрессии *VEGF* и участия в патогенезе как онкогенных вирусов, таких как вирус герпеса саркомы Капоши и вирус Эпштейна–Барр, вирусы гепатитов, так и неонкогенных вирусов, таких как вирус простого герпеса (HSV-1), вирус Денге, вирус гриппа [5]. Механизмы вирусного влияния на ангиогенез могут различаться. Некоторые вирусы приносят свой гомолог *VEGF* в инфицированный хозяин, другие вирусы активируют определенные воспалительные медиаторы, что приводит к повышению регуляции экспрессии *VEGF*, часть вирусов напрямую активируют регуляторные регионы *VEGF*-гена для усиления его экспрессии собственными эффекторными белками [5]. Несомненна роль *VEGF* и в патогенезе инфекции SARS-CoV-2 [14]. Показана значительная корреляция уровней *VEGF* в сыроворотке и корреляция с прогнозом заболевания

ТАБЛИЦА 1. СООТВЕТСТВИЕ ЧАСТОТ ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ РАВНОВЕСИЮ ХАРДИ–ВАЙНБЕРГА В АНАЛИЗИРУЕМОЙ ГРУППЕ

TABLE 1. CORRESPONDENCE OF THE FREQUENCIES OF POLYMORPHIC MARKERS TO THE HARDY–WEINBERG EQUILIBRIUM IN THE ANALYZED GROUP

Полиморфная позиция Polymorphic position	Генотип Genotype	Пациенты Patients n = 260		χ^2	p
		Наблюдаемые частоты Observed frequencies	Ожидаемые частоты Expected frequencies		
<i>VEGF-2578</i>	CC	71	71,66	0,027	0,8691
	CA	131	129,67		
	AA	58	58,66		
<i>VEGF+936</i>	CC	169	173,68	3,775	0,0520
	CT	87	77,64		
	TT	4	8,68		

ТАБЛИЦА 2. АНАЛИЗ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ МЕЖДУ ГРУППАМИ С РАЗНОЙ СТЕПЕНЬЮ ПРОТЕКАНИЯ COVID-19

TABLE 2. ANALYSIS OF THE DISTRIBUTION OF POLYMORPHIC MARKERS BETWEEN GROUPS WITH VARYING DEGREES OF COVID-19

Полиморфная позиция Polymorphic position	Пациенты с тяжелым течением COVID Patients with severe COVID n = 14 (%)		Пациенты со средним течением COVID Patients with the average course of COVID n = 124 (%)		Пациенты с легким течением COVID Patients with mild COVID n = 122 (%)		p	OR (95%ДИ) OR (95%CI)	p	OR (95%ДИ) OR (95%CI)	p	OR (95%ДИ) OR (95%CI)
	1	2	3	2	3	1/3						
VEGF-2578 CC	4 (28,57)	32 (25,81)	35 (28,69)	0,99 (0,29-3,38)	1,00	0,86 (0,49-1,52)	0,67	1,15 (0,34-3,92)	0,76	0,88 (0,51-1,51)	0,68	0,88 (0,51-1,51)
VEGF-2578 CA	8 (57,14)	66 (53,22)	57 (46,72)	1,52 (0,50-4,64)	0,57	1,3 (0,79-2,14)	0,37	1,17 (0,38-3,58)	1,00	1,32 (0,81-2,15)	0,32	1,32 (0,81-2,15)
VEGF-2578 AA	2 (14,29)	26 (20,97)	30 (24,59)	0,51 (0,11-2,41)	0,52	0,81 (0,45-1,48)	0,54	0,63 (0,13-2,98)	0,73	0,78 (0,43-1,40)	0,46	0,78 (0,43-1,40)
VEGF+936 CC	10 (71,43)	77 (62,10)	82 (67,21)	1,22 (0,36-4,13)	1,00	0,8 (0,47-1,35)	0,42	1,53 (0,45-5,14)	0,57	0,83 (0,50-1,39)	0,52	0,83 (0,50-1,39)
VEGF+936 CT	4 (28,57)	44 (35,48)	39 (31,97)	0,85 (0,25-2,88)	1,00	1,17 (0,69-1,99)	0,59	0,73 (0,22-2,45)	0,77	1,14 (0,68-1,90)	0,69	1,14 (0,68-1,90)
VEGF+936 TT	0 (0,00)	3 (2,42)	1 (0,82)	ns	ns	3,00 (0,31-29,25)	0,62	ns	ns	2,69 (0,28-26,20)	0,62	2,69 (0,28-26,20)

Примечание. OR – отношение шансов, 95% ДИ – 95%-ный доверительный интервал OR, p – уровень статистической значимости различий по точному методу Фишера (двусторонний), ns – несущественно.

Note. OR, odds ratio; 95% CI, 95% confidence interval for OR; p, level of statistical significance of differences according to the exact Fisher test (two-sided); ns, unimportant.

ТАБЛИЦА 3. АНАЛИЗ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ МЕЖДУ ГРУППАМИ ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ПРОБЛЕМАМИ В АНАМНЕЗЕ, ПЕРЕБОЛЕВШИХ COVID-19 С РАЗНОЙ СТЕПЕНЬЮ ТЯЖЕСТИ

TABLE 3. ANALYSIS OF THE DISTRIBUTION OF POLYMORPHIC MARKERS BETWEEN GROUPS OF PATIENTS WITH A HISTORY OF CARDIOVASCULAR PROBLEMS WHO HAVE HAD COVID-19 WITH VARYING DEGREES OF SEVERITY

Полиморфная позиция Polymorphic position	Генотип Genotype	Пациенты с ССЗ до перенесенного в средне-тяжелой форме COVID Patients with CVD before moderate-severe COVID n = 83 (%)	Пациенты с ССЗ до перенесенного в легкой форме COVID Patients with CVD before mild COVID n = 71 (%)	OR	95% ДИ 95% CI	p
VEGF-2578	CC	21 (25,30)	21 (29,58)	0,806	0,39-1,64	0,5893
	CA	43 (51,81)	34 (47,89)	1,710	0,62-2,21	0,6323
	AA	19 (22,89)	16 (22,55)	1,021	0,47-2,17	1,0000
VEGF+936	CC	50 (60,24)	45 (63,38)	0,875	0,46-1,68	0,7409
	CT	31 (37,35)	25 (35,21)	1,097	0,57-2,12	0,8669
	TT	2 (2,41)	1 (1,41)	1,728	0,15-19,47	1,0000

Примечание. OR – отношение шансов, 95% ДИ – 95%-ный доверительный интервал OR, p – уровень статистической значимости различий по точному методу Фишера (двусторонний).

Note. OR, odds ratio; 95% CI, 95% confidence interval for OR; p, level of statistical significance of differences according to the exact Fisher test (two-sided).

ТАБЛИЦА 4. АНАЛИЗ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ В ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ОТНОСИТЕЛЬНО ПЕРЕБОЛЕВШИХ ПАЦИЕНТОВ БЕЗ АНАЛОГИЧНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

TABLE 4. ANALYSIS OF THE DISTRIBUTION OF POLYMORPHIC MARKERS IN GROUPS OF PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS AFTER CORONAVIRUS INFECTION RELATIVE TO PATIENTS WHO HAD BEEN ILL WITHOUT SIMILAR COMPLICATIONS

Полиморфная позиция Polymorphic position	генотип genotype	Пациенты с сердечно-сосудистыми осложнениями Patients with cardiovascular complications, n = 15 (%)	Пациенты без сердечно-сосудистых осложнений Patients without cardiovascular complications n = 91 (%)	OR	95% ДИ 95% CI	p
VEGF-2578	CC	2 (13,33)	27 (29,67)	0,365	0,08-1,73	0,2290
	CA	8 (53,33)	46 (50,55)	1,118	0,37-3,34	1,0000
	AA	5 (33,34)	18 (19,78)	2,028	0,62-6,67	0,3086
VEGF+936	CC	10 (66,66)	64 (70,33)	0,594	0,26-2,70	0,7681
	CT	5 (33,34)	26 (28,57)	1,250	0,39-4,01	0,7623
	TT	0 (0,00)	1 (1,10)	6,00	0,35-101,19	0,2779

Примечание. OR – отношение шансов, 95% ДИ – 95%-ный доверительный интервал OR, p – уровень статистической значимости различий по точному методу Фишера (двусторонний).

Note. OR, odds ratio; 95% CI, 95% confidence interval for OR; p, level of statistical significance of differences according to the exact Fisher test (two-sided).

у пациентов с COVID-19 [6]. Кроме того, взаимодействие VEGF с другими медиаторами воспаления, в частности его влияние на функцию макрофагов и выработку цитокинов, объясняет связь с синдромом цитокинового шторма, часто наблюдаемого у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [24]. Это свидетельствует в пользу того, что VEGF играет определенную роль в патогенезе COVID-19 и подтверждает гипотезу о том, что VEGF может быть критически важным медиатором в прогрессировании болезни, особенно при ее тяжелых формах, когда преобладают воспалительные и сосудистые осложнения [6]. Изменчивость экспрессии VEGF, определяется в том числе и функциональным полиморфизмом *VEGF-A*-гена [3] и может отражаться на характере протекания инфекционного процесса. Мы, однако, не выявили связи двух анализируемых нами SNP регуляторных регионов гена с тяжестью протекания COVID-19 в анализируемой группе. Аналогичные результаты получены и другими исследователями, проанализировавшими три полиморфные позиции *VEGF-936C/T*, *VEGF-634G/C*, *VEGF-2578C/A* и не обнаружившими никакой связи с тяжестью COVID-19 [7]. Стоит отметить, что это единственные опубликованные на сегодняшний день данные об ассоциированности полиморфизма в этих позициях регуляторных регионов гена с тяжестью протекания инфекционного процесса, в отличие от множества публикаций о связи тяжести заболевания с сывороточными уровнями VEGF.

Считается, что повышенные уровни VEGF, зарегистрированные во время инфекции SARS-CoV-2, указывают на широко распространенное микрососудистое повреждение [8]. Противостоять стыковке VEGF с рецептором NRP-1, белок S-вируса может нарушать физиологические пути, участвующие в ангиогенезе. Одним из последствий может быть увеличение несвязанных форм VEGF, которые могут взаимодействовать с другими рецепторами. У лиц, инфицированных SARS-CoV-2, наблюдались повышенные уровни VEGF в плазме и сыворотке как во время острой болезни, так и в период выздоровления, что может быть причиной диффузного микрососудистого и неврологического повреждения [14, 23]. Высокие уровни VEGF связывают и с различными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая гиперхолестеринемию, диабет, гипертонию и гипергликемию, атеросклероз, а также с развитием ишемической болезни сердца, инсультами, сердечной недостаточностью и инфарктом миокарда. Кроме того, повышенная активность VEGF может быть связана и с воспалением, способствующим развитию ИБС [12].

По некоторым данным, расположенный в промоторной области *VEGF rs699947 AA* ассо-

циирован с повышенным риском сердечно-сосудистых патологий, включая ИБС, инсульт и врожденные пороки сердца, а аллель *A rs699947* — с общим холестерином, ЛПНП и аполипопротеином В [10, 28], а генотип *VEGF rs3025039 CT* ассоциирован со сниженными уровнями VEGF, а также со снижением риска проявления ИБС и СД2 [12]. Кроме того показано, что данные полиморфизмы могут влиять на экспрессию VEGF на уровне сердечной ткани, хотя существенных различий, связанных с однонуклеотидным полиморфизмом, в сывороточных уровнях пациентов не обнаружено [16].

Закономерно возникает вопрос о связи функционального полиморфизма гена одного из значимых факторов ангиогенеза с кардиоваскулярными проблемами при инфицировании SARS-CoV-2 и с их развитием в постковидном периоде. Румынскими исследователями выявлена связь *VEGF-2578C/A* полиморфизма с разницей в давлении наполнения желудочка, а генотипа *VEGF-936C/T* с изменениями сердечной функции и субклиническим атеросклерозом у пациентов с длительным течением COVID [7]. В нашем исследовании не выявлено ассоциированности полиморфизма двух полиморфных позиций регуляторных регионов гена ни с разной тяжестью протекания COVID-19 у пациентов с кардиоваскулярными проблемами в анамнезе, ни с их развитием после перенесенной инфекции. Подобное заключение сделано и узбекскими коллегами, не выявившими связи развития острого ишемического инсульта, индуцированного COVID-19 с другой полиморфной позицией регуляторного региона гена *VEGF* [9].

Заключение

Несмотря на то что исследователями показан повышенный уровень VEGF у пациентов с COVID-19 и предлагается рассматривать этот лабораторный показатель как фактор тяжести протекания инфекционного процесса, проанализированный нами функциональный полиморфизм *VEGF* гена не ассоциирован ни с тяжестью течения болезни, ни с кардиологическими нарушениями при заболевании. Изменения уровня *VEGF*, может быть связано с изменением факторов на него влияющих, что требует дополнительного изучения.

Благодарности

Авторы благодарят лаборанта лаборатории клинической и экспериментальной лимфологии НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН Барсукову Галину Александровну за большой вклад в проведение исследований.

Список литературы / References

1. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19: временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Версия 15 (22.02.2022). [Электронный ресурс]. М., 2022. 245 с. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf (дата обращения: 30.08.2025). [Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19): Temporary methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Version 15 (02.22.2022) [Electronic resource]. Moscow, 2022. 245 p. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf (date of access: August 30, 2025)].
2. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., Haverich A., Welte T., Laenger F., Vanstapel A., Werlein C., Stark H., Tzankov A., Li W.W., Li V.W., Mentzer S.J., Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N. Engl. J. Med.*, 2020, Vol. 383, no. 2, pp. 120-128.
3. Al-Habboubi H.H., Sater M.S., Almawi A.W., Al-Khateeb G.M., Almawi W.Y. Contribution of VEGF polymorphisms to variation in VEGF serum levels in a healthy population. *Eur. Cytokine Netw.*, 2011, Vol. 22, no. 3, pp. 154-158.
4. Ali M.A.M., Spinler S.A. COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside. *Trends Cardiovasc. Med.*, 2021, Vol. 31, no. 3, pp. 143-160.
5. Alkharsah K.R. VEGF Upregulation in Viral Infections and Its Possible Therapeutic Implications. *Int. J. Mol. Sci.*, 2018, Vol. 19, no. 6, 1642. doi: 10.3390/ijms19061642.
6. Bahreiny S.S., Bastani M.N., Keyvani H., Mohammadpour F.R., Aghaei M., Mansouri Z., Karamali N., Sakhavarz T., Amraei M., Harooni E. VEGF-A in COVID-19: a systematic review and meta-analytical approach to its prognostic value. *Clin. Exp. Med.*, 2025, Vol. 25, no. 1, 81. doi: 10.1007/s10238-025-01583-5.
7. Cozma A., Sitar-Tăuț A.V., Orășan O.H., Briciu V., Leucuța D., Sporiș N.D., Lazăr A.L., Mălinescu T.V., Ganea A.M., Sporiș B.M., Vlad C.V., Lupșe M., Țăru M.G., Procopciuc L.M. VEGF Polymorphisms (VEGF-936 C/T, VEGF-634 G/C and VEGF-2578 C/A) and Cardiovascular Implications in Long COVID Patients. *Int. J. Mol. Sci.*, 2024, Vol. 25, no. 16, 8667. doi: 10.3390/ijms25168667.
8. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens T.S., Herrler G., Wu N.H., Nitsche A., Müller M.A., Drosten C., Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 2020, Vol. 181, no. 2, pp. 271-280.e8.
9. Ishanxodjaeva G.T., Ibodov B.A., Mirzoev J.B., Rasulova I.T. Significance of VEGF and IL-6 polymorphisms in the developing of COVID-19 induced acute ischemic stroke. *J. Neurol. Neurosurg. Res.*, 2023, Vol. 4, no. 1, pp. 15-22.
10. Ma W.-Q., Wang Y., Han X.-Q., Zhu Y., Liu N.-F. Association of genetic polymorphisms in vascular endothelial growth factor with susceptibility to coronary artery disease: a meta-analysis. *BMC Med. Genet.*, 2018, Vol. 19, no. 1, pp. 1-12.
11. Mescht M.A., Steel H.C., Anderson R., Rossouw T.M. Vascular endothelial growth factor A: friend or foe in the pathogenesis of HIV and SARS-CoV-2 infections? *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2025, Vol. 14, 1458195. doi: 10.3389/fcimb.2024.1458195.
12. Meza-Alvarado J.C., Page R.A., Mallard B., Bromhead C., Palmer B.R. VEGF-A related SNPs: a cardiovascular context. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2023, Vol. 10, 1190513. doi: 10.3389/fcvm.2023.1190513.
13. Miggiolaro A.F.R.S., da Silva F.P.G., Wiedmer D.B., Godoy T.M., Borges N.H., Piper G.W., Oricil A.G.G., Klein C.K., Hlatchuk E.C., Dagostini J.C.H., Collete M., Arantes M.P., D'Amico R.C., Dutra A.A., de Azevedo M.L., de Noronha L. COVID-19 and Pulmonary Angiogenesis: The Possible Role of Hypoxia and Hyperinflammation in the Overexpression of Proteins Involved in Alveolar Vascular Dysfunction. *Viruses*, 2023, Vol. 15, no. 3, 706. doi: 10.3390/v15030706.
14. Moutal A., Martin L.F., Boinon L., Gomez K., Ran D., Zhou Y., Stratton H.J., Cai S., Luo S., Gonzalez K.B., Perez-Miller S., Patwardhan A., Ibrahim M.M., Khanna R. SARS-CoV-2 spike protein co-opts VEGF-A/neuropilin-1 receptor signaling to induce analgesia. *Pain*, 2021, Vol. 162, no. 1, pp. 243-252.
15. Norooznehad A.H., Mansouri K. Endothelial cell dysfunction, coagulation, and angiogenesis in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Microvasc. Res.*, 2021, Vol. 137, 104188. doi: 10.1016/j.mvr.2021.104188.
16. Palmer B.R., Paterson M.A., Frampton C.M., Pilbrow A.P., Skelton L., Pemberton C.J., Doughty R.N., Ellis C.J., Troughton R.W., Richards A.M., Cameron V.A. Vascular endothelial growth factor-A promoter polymorphisms, circulating VEGF-A and survival in acute coronary syndromes. *PLoS ONE*, 2021, Vol. 16, no. 7, e0254206. doi: 10.1371/journal.pone.0254206.
17. Pine A.B., Meizlish M.L., Goshua G., Chang C.H., Zhang H., Bishai J., Bahel P., Patel A., Gbyli R., Kwan J.M., Won C.H., Price C., Dela Cruz C.S., Halene S., van Dijk D., Hwa J., Lee A.I., Chun H.J. Circulating markers of angiogenesis and endotheliopathy in COVID-19. *Pulm. Circ.*, 2020, Vol. 10, no. 4, 2045894020966547. doi: 10.1177/2045894020966547.
18. Renner W., Kotschan S., Hoffmann C., Obermayer-Pietsch B., Pilger E. A common 936 C/T mutation in the gene for vascular endothelial growth factor is associated with vascular endothelial growth factor plasma levels. *J. Vasc. Res.*, 2000, Vol. 37, no. 6, pp. 443-448.

19. Rovas A., Osiaevi I., Buscher K., Sackarnd J., Tepassee P.R., Fobker M., Kühn J., Braune S., Göbel U., Thölking G., Gröschel A., Pavenstädt H., Vink H., Kumpers P. Microvascular dysfunction in COVID-19: the MYSTIC study. *Angiogenesis*, 2021, Vol. 24, no. 1, pp. 145-157.
20. Singh P., Singh M., Khinda R., Valecha S., Kumar N., Singh S., Juneja P.K., Kaur T., Mastana S. Genetic Scores of eNOS, ACE and VEGFA genes are predictive of endothelial dysfunction associated osteoporosis in postmenopausal women. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2021, Vol. 18, no. 3, 972. doi: 10.3390/ijerph18030972.
21. Skrypnik D., Mostowska A., Jagodziński P.P., Bogdański P. Association of rs699947 (-2578 C/A) and rs2010963 (-634 G/C) Single Nucleotide Polymorphisms of the VEGF Gene, VEGF-A and Leptin Serum Level, and Cardiovascular Risk in Patients with Excess Body Mass: A Case-Control Study. *J. Clin. Med.*, 2020, Vol. 9, no. 2, 469. doi: 10.3390/jcm9020469.
22. Smadja D.M., Philippe A., Bory O., Gendron N., Beauvais A., Gruet M., Peron N., Khider L., Guerin C.L., Goudot G., Levavasseur F., Duchemin J., Pene F., Cheurfa C., Szwebel T.A., Sourdeau E., Planquette B., Hauw-Berlemont C., Hermann B., Gaussem P., Samama C.M., Mirault T., Terrier B., Sanchez O., Rance B., Fontenay M., Diehl J.L., Chocron R. Placental growth factor level in plasma predicts COVID-19 severity and in-hospital mortality. *J. Thromb. Haemost.*, 2021, Vol. 19, no. 7, pp. 1823-1830.
23. Talotta R. Impaired VEGF-A-Mediated Neurovascular Crosstalk Induced by SARS-CoV-2 Spike Protein: A Potential Hypothesis Explaining Long COVID-19 Symptoms and COVID-19 Vaccine Side Effects? *Microorganisms*, 2022, Vol. 10, no. 12, 2452. doi: 10.3390/microorganisms10122452.
24. Tang Y., Liu J., Zhang D., Xu Z., Ji J., Wen C. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 1708. doi: 10.3389/fimmu.2020.01708.
25. Tsuji M., Kondo M., Sato Y., Miyoshi A., Kobayashi F., Arimura K., Yamashita K., Morimoto S., Yanagisawa N., Ichihara A., Tagaya E. Serum VEGF-A levels on admission in COVID-19 patients correlate with SP-D and neutrophils, reflecting disease severity: A prospective study. *Cytokine*, 2024, Vol. 178, 156583. doi: 10.1016/j.cyto.2024.156583.
26. Wang Y., Huang Q., Liu J., Wang Y., Zheng G., Lin L., Yu H., Tang W., Huang Z. Vascular endothelial growth factor A polymorphisms are associated with increased risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Oncotarget*, 2017, Vol. 8, no. 18, pp. 30539-30551.
27. Watson C.J., Webb N.J., Bottomley M.J., Brenchley P.E. Identification of polymorphisms within the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene: correlation with variation in VEGF protein production. *Cytokine*, 2000, Vol. 12, no. 8, pp. 1232-1235.
28. Yadav B.K., Yadav R., Chang H., Choi K., Kim J.T., Park M.S., Kang H.G., Choo I., Ahn S.H., Oh D.S., Ha Y.S., Kim I., Seo M.W., Shin B.S. Genetic polymorphisms rs699947, rs1570360, and rs3025039 on the VEGF gene are correlated with extracranial internal carotid artery stenosis and ischemic stroke. *Ann. Clin. Lab. Sci.*, 2017, Vol. 47, no. 2, pp. 144-155.

Авторы:

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

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

Карасева А.А. — младший научный сотрудник лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия

Authors:

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

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

Karaseva A.A., Junior Research Associate, Laboratory of Genetic and Environmental Determinants of the Human Life, Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

Афанасьева А.Д. — к.м.н., заведующая лабораторией генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия

Afanaseva A.D., PhD (Medicine), Head, Laboratory of Genetic and Environmental Determinants of the Human Life Cycle, Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

Логвиненко И.И. — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории профилактической медицины Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия

Logvinenko I.I., PhD, MD (Medicine), Professor, Chief Research Associate, Laboratory of Preventive Medicine, Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

Поступила 08.08.2025
Отправлена на доработку 11.08.2025
Принята к печати 23.08.2025

Received 08.08.2025
Revision received 11.08.2025
Accepted 23.08.2025

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА T330G ГЕНА IL2 НА УРОВЕНЬ НЕКОТОРЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ МАРКЕРОВ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА

Яцков И.А., Белоглазов В.А., Агеева Е.С., Репинская И.Н., Гаффарова А.С.

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

Резюме. Сахарный диабет 1-го типа (СД1) – аутоиммунное заболевание, характеризующееся высоким риском развития сосудистых осложнений, которые являются основной причиной инвалидизации и смертности пациентов. Дисфункция иммунной системы, в частности нарушение баланса регуляторных Т-клеток (Treg), играет центральную роль в патогенезе СД1. Интерлейкин-2 (IL-2) является ключевым цитокином для поддержания функции Treg. Полиморфизм T330G (rs2069762) в промоторной области гена *IL2* может влиять на уровень его продукции, однако его связь с маркерами, отражающими патологические процессы при диабете, изучена недостаточно. Целью исследования было изучить возможную ассоциацию полиморфизма T330G гена *IL2* с уровнями лабораторных маркеров, отражающих активность системного воспаления, эндотелиальной дисфункции, фиброгенеза и проницаемости кишечного барьера у пациентов с СД1. В поперечном исследовании приняли участие 90 пациентов с СД1. Проведено генотипирование по полиморфизму T330G гена *IL2* методом ПЦР. Методом иммуноферментного анализа в плазме крови определяли концентрации ангиотензина-2, трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), эндотелина-1, С-реактивного белка (СРБ), маркеров кишечной проницаемости (зонулин, LBP, VPI, sCD14) и других. Статистический анализ проводился с использованием непараметрических методов. Установлено, что носители генотипа TT, ассоциированного с более низкой продукцией IL-2, имели статистически значимо более высокие уровни ангиотензина-2 по сравнению с носителями генотипа GG (медиана 192,4 пкг/мл против 88,0 пкг/мл; $p = 0,021$). Также у пациентов с генотипом TT наблюдались более высокие концентрации TGF- β по сравнению с гетерозиготной группой TG (медиана 2,7 нг/мл против 1,8 нг/мл; $p = 0,015$). Значимых ассоциаций полиморфизма T330G с уровнями СРБ, маркерами проницаемости кишечника и клиническими показателями, включая HbA1c и частоту осложнений, выявлено не было. Полиморфизм T330G гена *IL2* ассоциирован с активностью ренин-ангиотензиновой системы и уровнем основного профибротического цитокина TGF- β у пациентов с СД1. Генетически детерминированное снижение

Адрес для переписки:

*Яцков Игорь Анатольевич
Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»
295051, Россия, г. Симферополь, Республика Крым, бул. Ленина, 5/7.
Тел.: 8 (978) 709-40-15.
E-mail: egermd@yandex.ru*

Address for correspondence:

*Igor A. Yatskov
S. Georgievsky Medical Institute,
V. Vernadsky Crimean Federal University
5/7 Lenina Blvd
Simferopol, Republic of Crimea
295051 Russian Federation
Phone: +7 (978) 709-40-15.
E-mail: egermd@yandex.ru*

Образец цитирования:

*И.А. Яцков, В.А. Белоглазов, Е.С. Агеева, И.Н. Репинская, А.С. Гаффарова «Влияние полиморфизма T330G гена IL2 на уровень некоторых лабораторных маркеров у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа» // Медицинская иммунология, 2026. Т. 28, № 2. С. 359-366.
doi: 10.15789/1563-0625-EOT-3283
© Яцков И.А. и соавт., 2026
Эта статья распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0*

For citation:

*I.A. Yatskov, V.A. Beloglazov, E.S. Ageeva, I.N. Repinskaya, A.S. Gaffarova “Effect of T330G variant of IL2 gene on some biomarkers in patients with type 1 diabetes mellitus”, Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2026, Vol. 28, no. 2, pp. 359-366.
doi: 10.15789/1563-0625-EOT-3283
© Yatskov I.A. et al., 2026
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-EOT-3283*

продукции IL-2 (генотип TT) может способствовать гиперактивации данных систем, играющих ключевую роль в развитии сосудистых осложнений. Данный полиморфизм может рассматриваться как потенциальный генетический маркер для стратификации риска и персонализации терапии при СД1.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, IL-2, полиморфизм генов, T330G, ангиотензин-2, TGF- β , эндотелиальная дисфункция

EFFECT OF T330G VARIANT OF IL2 GENE ON SOME BIOMARKERS IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

Yatskov I.A., Beloglazov V.A., Ageeva E.S., Repinskaya I.N., Gaffarova A.S.

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

Abstract. Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is an autoimmune disease characterized by a high risk of vascular complications causing disability and mortality. Immune system dysfunction, especially, imbalance of regulatory T cells (Tregs), plays a central role in pathogenesis of T1DM. Interleukin-2 (IL-2) is a key cytokine for maintaining the Treg function. The T330G (rs2069762) polymorphism in promoter region of *IL2* gene may affect its production, but its association with pathological biomarkers of diabetes is not well understood. Our aim was to investigate the possible association between T330G polymorphism of *IL2* gene and the levels of laboratory markers reflecting systemic inflammation, endothelial dysfunction, fibrogenesis, and intestinal barrier permeability in T1DM patients. This cross-sectional study included 90 patients with T1DM. Genotyping for the IL-2 T330G polymorphism was performed using PCR method. Plasma concentrations of angiotensin-2, transforming growth factor- β (TGF- β), endothelin-1, C-reactive protein (CRP), markers of intestinal permeability (zonulin, LBP, BPI, sCD14), and other protein factors were determined by ELISA technique. Statistical analysis was performed using non-parametric methods. It was found that the carriers of TT genotype associated with lower IL-2 production, had statistically significantly higher levels of angiotensin-2 compared to the subjects with GG genotype (median 192.4 pg/mL vs. 88.0 pg/mL; $p = 0.021$). Patients with the TT genotype also showed higher concentrations of TGF- β compared to the heterozygous TG group (median 2.7 ng/mL vs. 1.8 ng/mL; $p = 0.015$). No significant associations of T330G polymorphism were found with levels of CRP, markers of intestinal permeability, or clinical parameters, including HbA1c and the frequency of complications. The T330G polymorphism of *IL2* gene in patients with T1DM is associated with activity of renin-angiotensin system and the levels of TGF- β , the main profibrotic cytokine. The genetically determined decrease in IL-2 production (TT variant of T330G polymorphism) may contribute to hyperactivation of these systems, thus playing a key role in development of vascular complications. This gene variant could be considered a potential genetic marker for risk stratification and personalized therapy in T1DM.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, IL-2, gene polymorphism, T330G, angiotensin-2, TGF- β , endothelial dysfunction

Введение

Сахарный диабет 1-го типа (СД1) является одним из наиболее распространенных хронических эндокринных заболеваний, в основе патогенеза которого лежит аутоиммунная деструкция β -клеток поджелудочной железы, приводящая к абсолютному дефициту инсулина [1]. Несмотря на значительные успехи в разработке режимов

инсулинотерапии и средств самоконтроля, СД1 остается серьезной медико-социальной проблемой из-за высокого риска развития микро- и макрососудистых осложнений, таких как нефропатия, ретинопатия, нейропатия и сердечно-сосудистые заболевания, которые являются основной причиной инвалидизации и смертности пациентов [5].

Центральную роль в инициации и прогрессировании аутоиммунного процесса при СД1 играет дисфункция иммунной системы, характеризующаяся нарушением баланса между эффекторными Т-клетками и регуляторными Т-клетками (Treg) [2]. Treg, экспрессирующие транскрипционный фактор FoxP3, необходимы для поддержания периферической толерантности к собственным антигенам. Их функциональная недостаточность или снижение количества приводит к неконтролируемой активации аутореактивных лимфоцитов и атаке на β -клетки [15].

Ключевым цитокином, контролирующим выживаемость, пролиферацию и супрессорную активность Treg, является интерлейкин-2 (IL-2). Этот цитокин, продуцируемый преимущественно активированными Т-хелперами, связывается с высокоафинным рецептором CD25 (IL-2R α), который конститутивно экспрессируется на поверхности Treg [12]. Таким образом, адекватная продукция IL-2 является критически важной для поддержания пула функционально активных Treg и предотвращения аутоиммунных реакций. Исследования показали, что у пациентов с СД1 часто наблюдается снижение продукции IL-2, что коррелирует с нарушением функции Treg [11].

Предрасположенность к СД1 в значительной степени определяется генетическими факторами. Помимо генов главного комплекса гистосовместимости (HLA), идентифицировано более 50 не-HLA локусов, ассоциированных с риском развития заболевания. Одним из таких кандидатов является ген *IL2*, кодирующий интерлейкин-2 [16]. Особый интерес представляет однонуклеотидный полиморфизм T330G (rs2069762) в промоторной области гена *IL2*. Показано, что данный полиморфизм может влиять на уровень транскрипции гена и, как следствие, на продукцию белка IL-2. Так, аллель G ассоциируется с более высокой продукцией цитокина по сравнению с аллелем T [8]. Связь этого полиморфизма была показана с риском развития ряда аутоиммунных заболеваний, включая ревматоидный артрит и системную красную волчанку, однако его роль при СД1 и, в особенности, его влияние на биохимические маркеры, отражающие патологические процессы при диабете, изучены недостаточно [7].

Хроническое низкоинтенсивное воспаление, эндотелиальная дисфункция и активация профибротических путей являются неотъемлемыми компонентами патогенеза диабетических осложнений [6]. Ангиотензин-2, ключевой пептид ренин-ангиотензиновой системы (РАС), и трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) играют центральную роль в этих процессах, стимулируя вазоконстрикцию, воспаление, оксидативный

стресс и фиброз в органах-мишенях [3, 10]. Кроме того, в последние годы активно обсуждается роль нарушения барьерной функции кишечника и транслокации микробных компонентов, таких как липополисахариды (ЛПС), в системный кровоток, что может поддерживать хроническое воспаление при СД1 [17].

Целью настоящего исследования стало изучение возможной ассоциации полиморфизма T330G гена *IL2* с уровнями лабораторных маркеров, отражающих активность системного воспаления, эндотелиальной дисфункции, фиброгенеза и проницаемости кишечного барьера у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа.

Материалы и методы

В исследование включены 90 пациентов с установленным диагнозом сахарного диабета 1-го типа, госпитализированных в эндокринологическое отделение РКБ им. Н.А. Семашко (Симферополь). Биологический материал (цельная кровь и плазма крови) забирался у всех пациентов при поступлении. Демографические и клинические характеристики пациентов приведены в таблице 1.

Пациенты были включены в исследуемую группу при наличии подтвержденного заболевания «сахарный диабет 1-го типа». Критерии включения для всех участников исследования: беременность, возраст старше 50 лет, предыдущие воспалительные заболевания кишечника, онкологические заболевания, клинические проявления острого воспаления и лихорадка.

Информация о сопутствующих заболеваниях была извлечена из медицинских документов пациентов, которые были госпитализированы ранее и имеют амбулаторные карты.

Из цельной крови пациентов с СД1 была проведена экстракция ДНК с использованием набора «ДНК-экспресс кровь» от НПФ «ЛИТЕХ» (Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Для анализа полиморфизма гена T330G *IL2* применялись аллель-специфические ПЦР наборы от НПФ «ЛИТЕХ» из России. Детекция продуктов амплификации осуществлялась через горизонтальный электрофорез на 3%-ном агарозном геле.

Методом иммуноферментного анализа, с использованием наборов производства Cloud Clone corp. (Китай) было измерено содержание исследуемых маркеров (зонулина, липополисахарид-связывающего белка (LBP), эндотелина-1, трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), С-реактивного белка (CRP), бактерицидного белка, повышающего проницаемость (BPI), растворимых рецепторов CD14 (sCD14), ингибитора

ТАБЛИЦА 1. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

TABLE 1. CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS INCLUDED IN THE STUDY

Признаки Signs		СД1 DM 1 (n = 90)
Пол Sex	Муж., абс. (%) Male, totally (%)	46 (51,1)
	Жен., абс. (%) Female, totally (%)	44 (48,9)
Возраст, полных лет Age, full years Me (Q _{0.25} -Q _{0.75})		37,0 (28,0-49,0)
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ² Me (Q _{0.25} -Q _{0.75})		22,9 (20,3-25,1)
ИБС, абс. (%) CHD, totally (%)		4 (4,4)
АГ, абс. (%) AH, totally (%)		32 (35,6)
Стаж заболевания, полных лет Duration of the disease Me (Q _{0.25} -Q _{0.75})		9,0 (4,0-19,0)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, ИБС – ишемическая болезнь сердца, АГ – артериальная гипертензия.

Note. BMI, the body mass index; CHD, coronary artery disease; AH, arterial hypertension.

активатора плазминогена-1 (PAI-1) и ангиотензина-2) в периферической крови пациентов.

Исследование соответствовало этическим нормам Хельсинкской декларации (2013), было одобрено Локальным этическим комитетом КФУ им. В.И. Вернадского (г. Симферополь, протокол №10 от 10.10.2024), и все участники дали письменное информированное согласие.

Данные были проанализированы с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 27. Для проверки нормальности распределения количественных показателей использовался тест Шапиро–Уилка. Для сравнения групп был выбран Критерий Краскела–Уоллиса. Статистическая значимость была установлена на уровне менее 0,05. Для анализа частоты качественных признаков применялись тест χ^2 Пирсона или критерий Фишера. Нормальное распределение считалось при $p \geq 0,1$ в случае использования критерия W.

Результаты

В обследованной группе пациентов с СД1 (n = 90) распределение генотипов по полиморфизму T330G гена *IL2* было следующим: генотип GG был выявлен у 14 (15,6%) пациентов, генотип

TT – у 36 (40,0%) пациентов, и гетерозиготный генотип TG – у 40 (44,4%) пациентов.

Сравнительный анализ демографических и клинических показателей не выявил статистически значимых различий между пациентами с разными генотипами по возрасту, полу, индексу массы тела и длительности заболевания ($p > 0,05$), что свидетельствует об исходной сопоставимости групп (табл. 2).

Основной задачей исследования был анализ уровней лабораторных маркеров в зависимости от генотипа *IL2 T330G*. Были получены следующие результаты (табл. 2).

При анализе маркеров, связанных с эндотелиальной дисфункцией и активностью PAC, было обнаружено статистически значимое различие в уровне ангиотензина-2. Медиана концентрации ангиотензина-2 у носителей генотипа TT была более чем в два раза выше, чем у носителей генотипа GG (192,4 (156,0-240,0) пкг/мл против 88,0 (72,5-127,0) пкг/мл; p при попарном сравнении $p_{1-2} = 0,021$). Общий критерий Краскела–Уоллиса для трех групп также показал статистическую значимость ($p = 0,025$).

Статистически значимые различия были также установлены для уровня TGF- β – ключевого профибротического цитокина. У пациентов с ге-

ТАБЛИЦА 2. СРАВНЕНИЕ ИССЛЕДУЕМЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С СД1 И РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ ПОЛИМОРФИЗМА Т330G ГЕНА IL-2, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 2. COMPARISON OF THE STUDIED VALUES IN PATIENTS WITH DM1 AND VARIOUS VARIANTS OF THE T330G POLYMORPHISM OF THE IL-2 GENE, ME (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Показатель Parameter GG (n = 14)		IL-2 T330G			p
		GG (n = 14)	TT (n = 36)	TG (n = 40)	
Возраст, лет Age, years		31,0 (21,0-44,0)	38,0 (30,0-51,0)	34,5 (22,5-47,5)	0,595
Пол Sex	Муж., абс. (%) Male, totally (%)	6	22	18	0,546
	Жен., абс. (%) Female, totally (%)	8	14	22	
Стаж заболевания, лет Duration of the disease, years		6,0 (4,0-13,5)	11,5 (6,0-34,0)	8,0 (4,0-19,0)	0,350
СРБ, мг/л CRP, mg/L		0,54 (0,24-0,80)	0,83 (0,56-2,25)	1,23 (0,65-3,20)	0,295
ЛСБ, мг/л LBP, mg/L		5,99 (4,73-9,58)	7,38 (5,99-11,10)	6,13 (5,53-11,10)	0,558
ВР1, пг/мл BPI, pg/mL		56,5 (56,0-58,0)	136,5 (56,0-141,0)	56,0 (54,5-137,0)	0,314
sCD14, пг/мл sCD14, pg/mL		10,4 (9,3-10,5)	10,4 (6,75-17,60)	7,85 (3,2-10,4)	0,250
Эндотелин-1, пкг/мл Endothelin-1, pkg/mL		27,5 (17,3-32,2)	30,8 (25,5-36,6)	32,8 (25,6-41,1)	0,348
Ангиотензин-2, пкг/мл Angiotensin-2, pkg/mL		88,0 (72,5-127,0)	192,4 (156,0-240,0)	159,0 (85,0-258,0)	0,025* p ₁₋₂ = 0,021*
Зонулин, нг/мл Zonulin, ng/mL		168,0 (159,0-196,3)	168,0 (135,2-172,0)	157,0 (130,5-201,0)	0,631
РАI-1, нг/мл PAI-1, ng/mL		1,5 (0,97-5,21)	6,66 (2,35-15,00)	5,3 (1,99-9,70)	0,084
TGF-β, нг/мл TGF-β, ng/mL		2,18 (1,50-3,08)	2,7 (1,65-3,75)	1,8 (0,60-1,95)	0,018* p ₂₋₃ = 0,015*
СКФ, мл/мин GFR, mL/min		94,0 (89,0-95,0)	76,0 (66,0-88,0)	86,0 (70,0-91,0)	0,268
HbA1c, %		10,6 (8,15-11,7)	8,3 (7,3-11,2)	8,25 (6,35-9,60)	0,281
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²		22,8 (19,1-23,9)	22,6 (20,5-25,0)	24,2 (21,3-25,9)	0,313
Ретинопатия, абс. (%) Retinopathy, totally (%)		10 (71,4)	26 (72,2)	32 (75,6)	0,824
Нефропатия, абс. (%) Nephropathy, totally (%)		10 (71,4)	32 (88,9)	34 (85,0)	0,555
Полинейропатия, абс. (%) Polyneuropathy, totally (%)		10 (71,4)	30 (83,3)	30 (75,0)	0,751

Таблица 2 (окончание)
Table 2 (continued)

Показатель Parameter GG (n = 14)	IL-2 T330G			p
	GG (n = 14)	ТТ (n = 36)	TG (n = 40)	
Ангиопатия нижних конечностей, абс. (%) Angiopathy of the lower extremities, totally (%)	4 (28,6)	16 (44,4)	14 (35,0)	0,720
ИБС, абс. (%) CHD, totally (%)	0 (0,0)	2 (5,6)	2 (5,0)	0,822
АГ, абс. (%) AH, totally (%)	2 (14,3)	12 (33,3)	18 (35,6)	0,333

Примечание. СРБ – С-реактивный белок, ЛСБ – липополисахарид-связывающий белок, ВР1 – бактерицидный белок, повышающий проницаемость, sCD14 – растворимый рецептор CD14, PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена, TFR-β – трансформирующий фактор роста-β, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, HbA1c – гликированный гемоглобин, ИМТ – индекс массы тела, ИБС – ишемическая болезнь сердца, АГ – артериальная гипертензия. * – результаты достоверны при $p < 0,05$.

Note. CRP, C-reactive protein; LBP, lipopolysaccharide-binding protein; BPI, bactericidal permeability enhancing protein; sCD14, soluble CD14 receptors; PAI-1, plasminogen activator inhibitor; TFR-β, transforming growth factor-β; GFR, glomerular filtration rate; HbA1c, glycated haemoglobin; BMI, body mass index; coronary heart disease – coronary artery disease, hypertension – arterial hypertension. *, the results are significant at $p < 0.05$.

нотипом ТТ медиана концентрации TGF-β была значимо выше, чем у пациентов с гетерозиготным генотипом TG (2,7 (1,65-3,75) нг/мл против 1,8 (0,6-1,95) нг/мл; p при попарном сравнении $p_{2-3} = 0,015$). Общий критерий для трех групп также был значим ($p = 0,018$).

Для других исследуемых маркеров, включая маркер системного воспаления CRP, маркеры кишечной проницаемости и транслокации бактериальных продуктов (зонулин, LBP, ВР1, sCD14), маркер эндотелиальной дисфункции эндотелин-1 и маркер фибринолиза PAI-1, статистически значимых различий между группами пациентов с разными генотипами IL-2 T330G выявлено не было ($p > 0,05$ для всех сравнений).

Также не было обнаружено статистически значимой связи изучаемого полиморфизма с уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c), скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) и частотой зарегистрированных диабетических осложнений (ретинопатии, нефропатии, полинейропатии и др.) ($p > 0,05$).

Обсуждение

В настоящем исследовании впервые была проанализирована связь функционального полиморфизма T330G гена *IL2* с широким спектром лабораторных маркеров у пациентов с СД1. Полученные нами результаты указывают на то, что данный генетический вариант может быть вовлечен в модуляцию активности двух важнейших систем, играющих ключевую роль в развитии

сосудистых осложнений диабета – ренин-ангиотензиновой системы и сигнального пути TGF-β.

Наиболее значимой находкой является ассоциация генотипа ТТ с более высоким уровнем ангиотензина-2. Ангиотензин-2 является не только мощным вазоконстриктором, но и плейотропным медиатором, который способствует развитию эндотелиальной дисфункции, воспаления, оксидативного стресса и фиброза в почках, сердце и сосудах [10, 14]. Повышение его уровня является установленным фактором риска развития и прогрессирования диабетической нефропатии и сердечно-сосудистых заболеваний. Наше исследование показывает, что генетическая предрасположенность, связанная с полиморфизмом гена *IL2*, может вносить вклад в гиперактивацию PAC у пациентов с СД1.

Механизм этой связи может быть опосредован через влияние IL-2 на Т-клеточное звено иммунитета. Известно, что аллель Т полиморфизма T330G ассоциирован с более низкой продукцией IL-2 [8]. Снижение уровня IL-2 приводит к нарушению гомеостаза и функции регуляторных Т-клеток [11, 12]. В свою очередь, Treg способны подавлять активацию PAC. Исследования показали, что Treg могут ингибировать продукцию ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и экспрессию рецепторов 1-го типа к ангиотензину-2 (AT1R) на эффекторных клетках [9]. Таким образом, можно предположить, что генетически детерминированное снижение продукции IL-2 (у носителей генотипа ТТ) ведет к ослаблению супрессорного контроля со стороны Treg, что растормаживает PAC и приводит к повышению

уровня ангиотензина-2. Эта гипотеза открывает новое направление в понимании взаимосвязи иммунной системы и РАС при диабете.

Второй важной находкой стала ассоциация полиморфизма *IL-2* с уровнем TGF- β . Мы обнаружили, что у носителей генотипа ТТ уровень TGF- β был выше, чем у гетерозигот TG. TGF- β является ключевым медиатором фиброза, стимулируя пролиферацию фибробластов и избыточный синтез компонентов внеклеточного матрикса, что лежит в основе гломерулосклероза при диабетической нефропатии и фиброзных изменений в миокарде [3, 13]. Связь между *IL-2* и TGF- β является сложной и двунаправленной. С одной стороны, TGF- β необходим для индукции экспрессии FoxP3 и дифференцировки Treg. С другой стороны, *IL-2* и TGF- β могут оказывать взаимно антагонистические эффекты на дифференцировку других субпопуляций Т-хелперов (Th1, Th17) [4]. Возможно, что изменение продукции *IL-2*, связанное с полиморфизмом *T330G*, нарушает этот тонкий баланс, что опосредованно влияет на системный уровень TGF- β . Повышенный уровень TGF- β у носителей «низкопродукующего» генотипа ТТ может отражать сдвиг в сторону профибротических и провоспалительных процессов, что увеличивает риск развития фибротических осложнений диабета.

Отсутствие ассоциации полиморфизма *T330G* с маркерами кишечной проницаемости (зонулин) и транслокации ЛПС (LBP, sCD14, BPI) позволяет предположить, что влияние данного генетического варианта на патофизиологические процессы при СД1 является достаточно специфичным и не затрагивает напрямую ось «кишечник-иммунная система». Также не было выявлено связи с уровнем CRP, что может указывать на то, что полиморфизм *IL2* влияет не на общую интенсивность системного воспаления, а на конкретные его пути.

Следует отметить некоторые ограничения нашего исследования. Во-первых, это относительно небольшой размер выборки, особенно группы

пациентов с генотипом *GG*, что могло повлиять на статистическую мощность при анализе некоторых маркеров. Во-вторых, поперечный дизайн исследования не позволяет делать выводы о причинно-следственных связях. Для подтверждения роли полиморфизма *T330G* как предиктора развития осложнений необходимы проспективные наблюдательные исследования.

Тем не менее полученные результаты являются важным шагом в изучении генетических детерминант осложнений СД1. Они впервые демонстрируют, что полиморфизм гена, кодирующего ключевой регуляторный цитокин *IL-2*, связан с активностью РАС и уровнем основного профибротического фактора TGF- β . Это подчеркивает сложное взаимодействие между иммунной системой и классическими патофизиологическими путями, такими как РАС, в развитии диабетических осложнений.

Заключение

Проведенное исследование выявило статистически значимую ассоциацию полиморфизма *T330G* гена *IL2* с уровнями ангиотензина-2 и трансформирующего фактора роста- β в плазме крови у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. Носительство генотипа ТТ, ассоциированного с более низкой продукцией *IL-2*, связано с более высокими концентрациями данных маркеров, играющих ключевую роль в развитии эндотелиальной дисфункции, вазоконстрикции и фиброза.

Полученные данные свидетельствуют о том, что полиморфизм *T330G* гена *IL2* может являться генетическим фактором, модулирующим активность ренин-ангиотензиновой системы и профибротических путей при СД1. Это открывает перспективы для дальнейшего изучения данного полиморфизма в качестве потенциального маркера для стратификации риска развития сосудистых осложнений диабета и персонализации терапевтических подходов.

Список литературы / References

1. Atkinson M.A., Eisenbarth G.S., Michels A.W. Type 1 diabetes. *Lancet*, 2014, Vol. 383, no. 9911, pp. 69-82.
2. Bluestone J.A., Herold K.C., Eisenbarth G.S. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature*, 2010, Vol. 464, no. 7293, pp. 1293-1300.
3. Bottinger E.P. TGF-beta in renal injury and disease. *Semin. Nephrol.*, 2007, Vol. 27, no. 3, pp. 309-320.
4. Chen W., Jin W., Hardegen N., Lei K.-J., Li L., Marinos N., McGrady G., Wahl S.M. Conversion of peripheral CD4⁺CD25⁻ naive T cells to CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells by TGF-beta induction of transcription factor FoxP3. *J. Exp. Med.*, 2003, Vol. 198, no. 12, pp. 1875-1886.
5. Cole J.B., Florez J.C. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nat. Rev. Nephrol.*, 2020, Vol. 16, no. 7, pp. 377-390.
6. Forbes J.M., Cooper M.E. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol. Rev.*, 2013, Vol. 93, no. 1, pp. 137-188.

7. Harsini S., Ziaee V., Tahghighi S.F., Mahmoudi M., Rezaei A., Soltani S., Moradinejad M., Aghighi Y., Rezaei N. Association of interleukin-2 and interferon- γ single nucleotide polymorphisms with Juvenile systemic lupus erythematosus. *Allergol. Immunopathol.*, 2016, Vol. 44, no. 5, pp. 391-486.
8. Hoffmann S.C., Stanley E.M., Darrin Cox E., Craighead N., DiMercurio B., Koziol D.E., Harlan D.M., Kirk A.D., Blair P.J. Association of cytokine polymorphic inheritance and in vitro cytokine production in anti-CD3/CD28-stimulated peripheral blood lymphocytes. *Transplantation*, 2001, Vol. 72, no. 8, pp. 1444-1450.
9. Kvakhan H., Kleinewietfeld M., Qadri F., Park J.-K., Fischer R., Schwarz I., Rahn H.-P., Plehm R., Wellner M., Elitok S., Gratz P., Dechend R., Luft F.C., Muller D.N. Regulatory T cells ameliorate angiotensin II-induced cardiac damage. *Circulation*, 2009, Vol. 119, no. 22, pp. 2904-2912.
10. Lavoie J.L., Sigmund C.D. Minireview: Overview of the renin-angiotensin system—an endocrine and paracrine system. *Endocrinology*, 2003, Vol. 144, no. 6, pp. 2179-2183.
11. Long S.A., Cerosaletti K., Bollyky P.L., Tatum M., Shilling H., Zhang S., Zhang Z.-Y., Pihoker C., Sanda S., Greenbaum C., Buckner J.H. Defects in IL-2R signaling contribute to diminished maintenance of FOXP3+ regulatory T-cells in type 1 diabetes. *Diabetes*, 2010, Vol. 59, no. 2, pp. 407-415.
12. Malek T.R., Castro I. Interleukin-2 receptor signaling: at the interface between tolerance and immunity. *Immunity*, 2010, Vol. 33, no. 2, pp. 153-165.
13. Meng X.M., Nikolic-Paterson D.J., Lan H.Y. TGF- β : The master regulator of fibrosis. *Nat. Rev. Nephrol.*, 2016, Vol. 12, no. 6, pp. 325-338.
14. Ruiz-Ortega M., Lorenzo O., Rupérez M., Esteban V., Suzuki Y., Mezzano S., Plaza J.J., Egido J. Role of the renin-angiotensin system in vascular diseases: Expanding the field. *Hypertension*, 2001, Vol. 38, no. 6, pp. 1382-1387.
15. Sakaguchi S., Miyara M., Costantino C.M., Hafler D.A. FOXP3+ regulatory T cells in the human immune system. *Nat. Rev. Immunol.*, 2010, Vol. 10, no. 7, pp. 490-500.
16. Todd J.A. Etiology of type 1 diabetes. *Immunity*, 2010, Vol. 32, no. 4, pp. 457-467.
17. Vaarala O. Gut microbiota and type 1 diabetes. *Rev. Diabet. Stud.*, 2012, Vol. 9, no. 4, pp. 251-259.

Авторы:

Яцков И.А. — к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины № 2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Белоглазов В.А. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины № 2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Агеева Е.С. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой биологии медицинской Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Репинская И.Н. — ассистент кафедры внутренней медицины № 2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Гаффарова А.С. — ассистент кафедры внутренней медицины № 2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Authors:

Yatskov I.A., PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine No. 2, S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Republic of Crimea, Simferopol, Russian Federation

Beloglazov V.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Internal Medicine No. 2, S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Republic of Crimea, Simferopol, Russian Federation

Ageeva E.S., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Medical Biology, S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Republic of Crimea, Simferopol, Russian Federation

Repinskaya I.N., Assistant, Department of Internal Medicine No. 2, S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Republic of Crimea, Simferopol, Russian Federation

Gaffarova A.S., Assistant, Department of Internal Medicine No. 2, S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Republic of Crimea, Simferopol, Russian Federation

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ ПТЕРИГИУМОВ У ПАЦИЕНТОВ ЮЖНОГО УРАЛА

Лебедева А.И., Кадыров Р.З., Мусина Л.А., Хакимов А.Р., Юсупова Г.И.

Всероссийский центр глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Уфа, Россия

Резюме. Птериgium — это фиброзное новообразование конъюнктивы, которое может иметь различные патоморфологические характеристики в зависимости от региона проживания. Необходимо учитывать региональные факторы, служащие локальными предикторами риска возникновения, течения заболевания и рецидива заболевания. К факторам риска относят инсоляцию, вредные условия труда, климатические условия. Цель исследования — изучение морфологических особенностей птериgiumа, определение спектра цитокинов и факторов роста в биопсийных тканях больных пациентов птериgiumом Южного Урала. Было прооперировано 68 глаз с диагнозом первичный птериgium за период 2005 до 2025 гг. пациентов обоего пола в возрасте от 41 до 80 лет. Проводили морфологические (окраска гематоксилином и по Ван Гизону), иммуногистохимические (FGF- β , Nf-h, PCNA, TGF- β , MMP-9, Timp-2, c-kit, Pro-col3, Col 1, HLA-DR, CD206, TNF α , VEGF-R, p-53) исследования биоптатов. Статистический анализ численности клеток производили с использованием непараметрических методов в программе Statistica 10.0. Выявлено, что соотношение фиброзного компонента к сосудисто-клеточному было различным. В ряде тканей первичного птериgiumа выявлялись признаки активной коллагеногенеза, в других — активной пролиферативной деятельности. Так, в ряде тканей птериgiumа соотношение стромальных элементов к сосудисто-клеточному смещалось в сторону последнего. В строме наблюдалось большое количество кровеносных и лимфатических сосудов с расширенными просветами, интенсивная инфильтрация тканей стромальными (фибробластические) и воспалительными (макрофаги, лейкоциты, лимфоциты) клетками, тонкие пучки коллагеновых волокон с большим количеством аморфного вещества. Морфологически птериgiumы подразделялись на три типа: пролиферативные, фиброматозные и атрофическо-склеротические. Проллиферативная группа птериgiumов содержала больше макрофагов M2 фенотипа CD206, мезенхимных стволовых клеток c-kit, MMP-9⁺ и VEGF-R⁺ клеток, чем в фиброматозных и атрофическо-склеротических типах. Экспрессия клетками FGF- β , HLA-DR, p-53 наблюдалась во всех типах птериgiumа в одинаково равной степени. В пролиферативном птериgiumе количество зрелого коллагена I-го типа превосходило количественные значения фиброматозного и атрофическо-склеротического типов. А количество незрелого ретикулярного коллагена III типа и профиброгенного фактора роста TGF- β в клетках, напротив, значимо

Адрес для переписки:

Лебедева Анна Ивановна
Всероссийский центр глазной и пластической хирургии
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения РФ
450075, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа,
ул. Р. Зорге, 67/1.
Тел.: 8 (903) 351-02-07.
E-mail: Jeol02@mail.ru

Address for correspondence:

Anna I. Lebedeva
Russian Eye and Plastic Surgery Center,
Bashkir State Medical University
67/1 R. Zorge St
Ufa, Republic of Bashkortostan
450075 Russian Federation
Phone: +7 (903) 351-02-07.
E-mail: Jeol02@mail.ru

Образец цитирования:

А.И. Лебедева, Р.З. Кадыров, Л.А. Мусина,
А.Р. Хакимов, Г.И. Юсупова «Имуногистохимическое
исследование различных типов птериgiumов
у пациентов Южного Урала» // Медицинская
иммунология, 2026. Т. 28, № 2. С. 367-374.
doi: 10.15789/1563-0625-ISO-3291

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

For citation:

A.I. Lebedeva, R.Z. Kadyrov, L.A. Musina, A.R. Khakimo,
G.I. Yusupova "Immunohistochemical study of various types
of pterygium in patients of the Southern Urals", *Medical
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2026,
Vol. 28, no. 2, pp. 367-374.
doi: 10.15789/1563-0625-ISO-3291

© Lebedeva A.I. et al., 2026
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-ISO-3291

статистически значимо возрастало по мере фиброзирования ткани. Поэтому, следует нивелировать или провести коррекцию иммунодефицита, элиминацию аутоиммунных комплексов, перепрофилирование макрофагов с ростстимулирующих М2 на провоспалительные М1, стимулировать TIMP-2, ингибировать васкулогенез конъюнктивы.

Ключевые слова: пролиферативный, фиброматозный, атрофическо-склеротический птериgium, факторы роста, цитокины

IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY OF VARIOUS TYPES OF PTERYGIUM IN PATIENTS OF THE SOUTHERN URALS

Lebedeva A.I., Kadyrov R.Z., Musina L.A., Khakimov A.R., Yusupova G.I.

Russian Eye and Plastic Surgery Center, Bashkir State Medical University, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

Abstract. Pterygium is a fibrous neoplasm of the conjunctiva, which may have different pathomorphological characteristics depending on the region of residence. It is necessary to take into account regional factors that serve as local predictors of the risk of occurrence, course of the disease and relapse of the disease. Risk factors include insolation, harmful working conditions, climatic conditions. The purpose of the study was to study the morphological features of pterygium, determine the spectrum of cytokines and growth factors in biopsy tissues of patients with pterygium in the Southern Urals. A total of 68 eyes with a diagnosis of primary pterygium were operated for the period 2005 to 2025. Patients of both sexes aged 41 to 80 years. Morphological (hematoxylin and van Gieson staining) and immunohistochemical (FGF- β , Nf-h, PCNA, TGF- β , MMP-9, Timp-2, c-kit, Pro-col3, Col 1, HLA-DR, CD206, TNF α , VEGF-R, p-53) studies of biopsy specimens were performed. Statistical analysis of cell counts was performed using nonparametric methods in Statistica 10.0 software. It was found that the ratio of the fibrous component to the vascular-cellular component varied. In some tissues of the primary pterygium, signs of active collagenogenesis were detected, while in others, active proliferative activity was observed. Thus, in some pterygium tissues, the ratio of stromal elements to the vascular-cellular component shifted towards the latter. The stroma contained a large number of blood and lymphatic vessels with dilated lumens, intense tissue infiltration by stromal (fibroblastic) and inflammatory (macrophages, leukocytes, lymphocytes) cells, thin bundles of collagen fibers with a large amount of amorphous substance. Morphologically, pterygia were divided into three types: proliferative, fibromatous and atrophic-sclerotic. The proliferative group of pterygia contained more M2 macrophages of the CD206 phenotype, mesenchymal stem cells c-kit, MMP-9⁺ and VEGF-R⁺ cells than in fibromatous and atrophic-sclerotic types. Expression of FGF- β , HLA-DR, p-53 by cells was observed in all types of pterygium to the same equal extent. In proliferative pterygium, the amount of mature collagen type 1 exceeded the quantitative values of fibromatous and atrophic-sclerotic types. And the amount of immature reticular collagen type III and profibrogenic growth factor TGF- β in cells, on the contrary, significantly statistically significantly increased as tissue fibrosis progressed. Therefore, it is necessary to level or correct immunodeficiency, eliminate autoimmune complexes, reprofile macrophages from growth-stimulating M2 to proinflammatory M1, stimulate TIMP-2, and inhibit conjunctival vasculogenesis.

Keywords: proliferative, fibromatous, atrophic-sclerotic pterygium, growth factors, cytokines

Введение

Птериgium — это фиброзное новообразование конъюнктивы, которое имеет прогрессивный рост и может распространяться по поверхности роговицы, приводя к слепоте [1]. Это рецидивирующая патология, и снижение частоты рецидивов требует изучения патогенеза заболевания, его морфологических особенностей. К факторам риска относят инсоляцию, вредные условия труда, климатические условия. Этиология и, как следствие, патоморфология птериgiumа могут иметь различные характеристики в странах Восточной Европы, в Российской Федерации (РФ)

и ее отдельных регионах. Россия — страна с обширной территорией, этническим составом, с разнообразными климато-географическими, метеорологическими и другими особенностями. Необходимо учитывать региональные факторы, служащие локальными предикторами риска возникновения и течения заболевания. Помимо этого, существует взаимосвязь между морфологией и рецидивом птериgiumа после иссечения открытой склеры [2].

Разработка и детальный анализ патогенеза заболевания, ростовых факторов может способствовать улучшению результатов хирургического вмешательства и профилактике рецидивов.

Целью исследования явилось изучение морфологических особенностей птеригиума, определение спектра цитокинов и факторов роста в биопсийных тканях больных пациентов птеригиумом Южного Урала, находящихся на лечении во «Все-российском центре глазной и пластической хирургии» ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ в г. Уфе.

Материалы и методы

Было прооперировано 68 глаз с диагнозом «первичный птеригиум» за период с 2005 до 2025 гг. у пациентов обоего пола в возрасте от 41 до 80 лет. Критериями включения в исследование являлись добровольное согласие и постоянное проживание в исследуемых районах Республики Башкортостан. В 92% случаев в процесс была вовлечена оптическая часть роговицы, т. е. птеригиум влиял на остроту зрения. Проводили морфологические исследования биоптатов. Забор материала происходил с их добровольного согласия и в соответствии с показаниями протокола лечения. Для проведения гистологического исследования кусочки ткани фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина, обезвоживали в серии спиртов возрастающей концентрации и заливали в парафин при помощи станции для заливки тканей в парафин MPS/P2 (Германия). Гистологические срезы готовили на ротационном микротоме CUT 6062 с системой переноса срезов Aquatex (Германия), которые окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван Гизону. Для иммуногистохимических исследований парафиновые срезы толщиной 4 мкм окрашивали с помощью иммуногистостейнера Leica Microsystems Bond™ (Германия). В качестве первичного антитела применяли ряд антител (табл. 1).

После депарафинизации в растворе ксилола проводили дегидратацию в нескольких порциях абсолютного этилового спирта. Демаскировка антигенов проводилась фосфатно-солевым буфером (рН 8,0) в течение 20 минут при 96-97 °С, блокировки эндогенной пероксидазы 3%-ного раствором перекиси водорода с экспозицией 30 минут при 37 °С. Для отмывки использовали PBS-буфер (рН 7,4). Срезы выдерживали в протеиновом блоке при 37 °С 30 мин, после чего нанесли первичные антитела в количестве 150 мкл, инкубировали 20 мин. После промывания PBS-буфером (рН 7,4) конъюгировали со вторичными антителами 30 мин. Обработка 3,3'-диаминобензидином тетрагидрохлоридом при комнатной температуре 200-600 мкл 5-10 мин. После промывки дистиллированной водой ядра докрашивали гематоксилином. Обработав срезы дистиллированной водой (2 мин), TBS-буфером (рН 7,6, ×20) (2 мин), изопропиловым спиртом и ксилолом, образцы тканей заключали под покровное стекло с монтирующей средой «БиоМаунт» (ООО «БиоВитрум», Россия). Для окрашивания использовали непрямую стрептавидин-биотин-овую систему детекции Leica BOND (Novocastra™, Германия). Оценку специфичности реакции проводили при окрашивании срезов без первичных антител. Использовали микроскоп Leica108MD со встроенной камерой (Leica, Германия).

Подсчет клеток производили на 20 полях зрения каждого образца в программе QuPath-image 0.5.0 при увеличении ×400. Для статистического анализа использовали непараметрические методы – критерий Манна–Уитни для сравнения независимых выборок, критерий Уилкоксона для сравнения зависимых выборок, ранговый дисперсионный анализ по Краскелу–Уоллесу для несопряженных и Фридмана для сопряженных данных. Оценку статистической значимости из-

ТАБЛИЦА 1. АНТИТЕЛА

TABLE 1. ANTIBODIES

Антитела Antibodies	Разведение Dilution	Фирма Company	Страна Country
FGF-β	1:300	Santa Cruz Biotechnology	США
Nf-h	1:150	Santa Cruz Biotechnology	США
PCNA	1:300	Santa Cruz Biotechnology	США
TGF-β	1:300	Santa Cruz Biotechnology	США
MMP-9	1:300	Affinity Biotech	Китай
Timp-2	1:200	Affinity Biotech	Китай
c-kit	1:500	Affinity Biotech	Китай
Pro-col3	1:100	Santa Cruz Biotechnology	США
Col 1	1:100	Santa Cruz Biotechnology	США
Hla-dr	1:200	Affinity Biotech	Китай
Cd206	1:100	Affinity Biotech	Китай
TNFα	1:200	Abcam	США
VEGF-R	1:100	Affinity Biotech	Китай
p-53	1:100	Santa Cruz Biotechnology	США

менений количества клеток осуществляли при помощи модификации критерия Стьюдента для зависимых (составленных из парных значений) выборок. Использовали программу Statistica 10.0.

Результаты

При морфологическом исследовании тканей птеригиумов выявлено, что соотношение фиброзного компонента к сосудисто-клеточному было различным. В ряде тканей первичного птеригиума выявлялись признаки активного коллагеногенеза, в других – активной пролиферативной деятельности. Так, в ряде тканей птеригиума соотношение стромальных элементов к сосудисто-клеточному смещалось в сторону последнего. В строме наблюдалось большое количество кровеносных и лимфатических сосудов с расширенными просветами, интенсивная инфильтрация тканей стромальными (фибробластические) и воспалительными (макрофаги, лейкоциты, лимфоциты) клетками, тонкие пучки коллагеновых волокон с большим количеством аморфного вещества. Это позволило охарактеризовать их как пролиферативный тип (рис. 1А). Наблюдались биоптаты птеригиума с соотношением стромальных и васкулярных компонентов 1:1. Определялись плотные пучки коллагеновых волокон, низкое содержание аморфного вещества, снижение количества клеток. Такие птеригиумы относились в фиброматозному типу (рис. 1Б). Третий тип биоптатов птеригиумов состоял из плотной аваскулярной волокнистой соединительной ткани, практически не содержал аморфного вещества и инфильтрирован фибробластами. Подобные птеригиумы относились к атрофическо-склеротическому типу (рис. 1В).

В зависимости от типа птеригиума в тканях определяли антигены к антителам FGF- β , NF-H, PCNA, TGF- β , MMP-9, TIMP-2, c-kit, pro-col 3, col 1, HLA DR, CD206, TNF α , VEGF-R, p-53 и

приведены их количественные характеристики (табл. 2).

Макрофаги CD206 обнаруживались в пролиферативном типе птеригиума в достоверно большей степени, чем в фиброматозном ($p = 0,013$). А фиброматозный и атрофическо-склеротический типы не отличались друг от друга по численности искомых клеток ($p = 0,683$). С-kit клетки выявлялись во всех типах птеригиума, и их численность значимо не различалась по характеру искомых клеток ($p = 0,22$). Col-1 клетки преобладали в большей степени в пролиферативном типе ($p = 0,0248$), а Col-3 накапливался по мере фиброобразования птеригиума, т. е. в фиброматозном и атрофическо-склеротическом. Уровень FGF- β , HLA-DR, NF-h, p-53 клеток находился в равной степени между всеми тремя типами птеригиума, внутригрупповых различий не было отмечено ($p \geq 0,05$). Наибольшая численность MMP-9⁺ клеток наблюдалась в пролиферативном типе птеригиума, чем в фиброматозном и атрофическо-склеротическом ($p = 0,0248$; $0,0417$) соответственно. В пролиферативном и атрофическо-склеротическом типе птеригиума PCNA находился на одном уровне ($p = 0,6170$), а в фиброматозном количество PCNA⁺ клеток было значимо снижено ($p = 0,0248$).

По мере фиброобразования и накопления коллагена достоверно увеличивался уровень TGF- β и TIMP-2 клеток ($p < 0,05$). TNF α не определялся вовсе в птеригиуме. Уровень VEGF-R⁺ клеток имел неравнозначное течение. Его уровень был повышен в фиброматозном птеригиуме, в пролиферативном и атрофическо-склеротическом он был достоверно ниже и между собой не различался.

Таким образом, рост птеригиума обусловлен сложными клеточно-стромальными взаимодействиями, которые происходят в различных типах птеригиума по-разному.

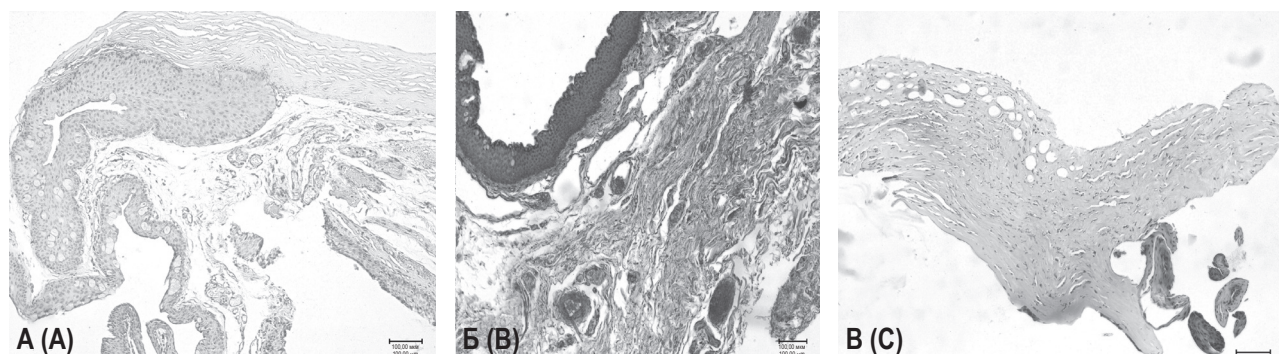


Рисунок 1. Птеригиум

Примечание. А – пролиферативный тип, окраска гематоксилином и эозином; Б – фиброматозный тип; В – атрофическо-склеротический тип; Б, В – окраска по Ван Гизону.

Figure 1. Pterygium

Note. A, proliferative type, hematoxylin and eosin staining; B, fibromatous type; C, atrophic-sclerotic type; B, C, van Gieson staining.

ТАБЛИЦА 2. ЧИСЛЕННОСТЬ ПОЗИТИВНЫХ КЛЕТОК К АНТИТЕЛАМ FGF- β , Nf-h, PCNA, TGF- β , MMP-9, Timp-2, c-kit, Pro-col 3, Col 1, HLA-DR, CD206, TNF α , VEGF-R, p-53 В ПТЕРИГИУМЕ

TABLE 2. THE NUMBER OF POSITIVE CELLS TO ANTIBODIES FGF- β , Nf-h, PCNA, TGF- β , MMP-9, Timp-2, c-kit, Pro-col 3, Col 1, HLA-DR, CD206, TNF α , VEGF-R, p-53 IN THE PTERYGIUM

Антитела Antibodies	Типы птериgiumа / количество клеток в полях зрения Types of pterygium/number of cells in the visual fields Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})			Численность клеток в полях зрения (шт.) Number of cells in the visual fields (pieces)
	1 Пролиферативные Proliferative	2 Фиброматозные Fibromatous	3 Атрофическо- склеротические Atrophic-sclerotic	
CD206	369,5 (280,5-445)	185 (161,5-203,5)	195 (120-330)	p ₁₋₂ = 0,013 p ₁₋₃ = 0,6830 p ₂₋₃ = 0,683
c-kit	500 (450-545)	300 (270-320)	349 (224-602)	p ₁₋₂ = 0,220 p ₁₋₃ = 0,2206 p ₂₋₃ = 0,6830
Col-1	69 (67-73)	25 (22-27)	61 (59-61,5)	p ₁₋₂ = 0,0248 p ₁₋₃ = 0,1336 p ₂₋₃ = 0,0248
Col-3	157,5 (131,1-205,5)	273 (244-303)	434 (365-533)	p ₁₋₂ = 0,1336 p ₁₋₃ = 0,0133 p ₂₋₃ = 0,1336
FGF- β	39,5 (22,5-60,5)	58,5 (51,1-66,5)	45 (41-72)	p ₁₋₂ = 0,6170 p ₁₋₃ = 0,6171 p ₂₋₃ = 0,6171
HLA-DR	84,5 (71-94)	53,5 (71-94)	52 (50-60)	p ₁₋₂ = 0,6170 p ₁₋₃ = 0,4795 p ₂₋₃ = 0,4795
MMP-9	569 (509-709)	224 (200-228)	365,5 (354,1-445,5)	p ₁₋₂ = 0,0248 p ₁₋₃ = 0,0417 p ₂₋₃ = 0,0248
NF-h	68 (62-76)	42 (41-44)	62 (42,5-82,1)	p ₁₋₂ = 0,4795 p ₁₋₃ = 0,6170 p ₂₋₃ = 0,4795
p-53	33 (21-45)	53,5 (45-59)	39,5 (30-41)	p ₁₋₂ = 0,6170 p ₁₋₃ = 1,0 p ₂₋₃ = 1,0
PCNA	224 (208-245)	84,5 (82-86)	250 (225-263)	p ₁₋₂ = 0,0248 p ₁₋₃ = 0,6170 p ₂₋₃ = 0,0133
TGF- β	230 (192-253)	419,5 (398,5-467,1)	913,5 (716,1-1051,5)	p ₁₋₂ = 0,0317 p ₁₋₃ = 0,0133 p ₂₋₃ = 0,0133
TIMP-2	43 (41-45)	39 (24-40)	117,5 (107-139)	p ₁₋₂ = 1,0 p ₁₋₃ = 0,0056 p ₂₋₃ = 0,0076
TNF α	Не определялись / Not determined			
VEGF-R	341 (300-360)	420,5 (400-439)	350 (326-399)	p ₁₋₂ = 0,0133 p ₁₋₃ = 0,0771 p ₂₋₃ = 0,0133

Примечание. p₁₋₂ – значимость между пролиферативной и фиброматозной группой птериgiumа, p₁₋₃ – значимость между пролиферативной и фиброматозной группой птериgiumа, p₂₋₃ – значимость между фиброматозной группой и атрофическо-склеротической.

Note. p₁₋₂, significance between the proliferative and fibromatous groups of pterygium; p₁₋₃, significance between the proliferative and fibromatous groups of pterygium; p₂₋₃, significance between the fibromatous group and the atrophic-sclerotic group.

Обсуждение

Роль макрофагов и фибробластов в развитии и/или гомеостазе ткани неоспорима за счет активной фагоцитарной и секреторной деятельности, включая птеригиум [3]. Маннозный рецептор CD206 экспрессируется макрофагами и дендритными клетками и играет важную роль в эндоцитозе, а также в обработке и презентации антигенов. Благодаря своей способности распознавать, связывать и интернализировать широкий спектр эндогенных и экзогенных лигандов, он играет значительную роль в иммунных реакциях хозяина, включая как врожденный, так и адаптивный иммунитет [4]. В целом M2-макрофаги характеризуются *in vitro* фенотипом IL-12^{low}IL-23^{low}IL-10^{high}TGF-β^{high}; как правило, высоко экспрессируют акцепторные (scavenger), маннозные и галактозные рецепторы; участвуют в развитии Th2-опосредованных иммунных реакциях, в ограничении воспаления, иммунорегуляции, ремоделировании тканей и ангиогенезе [5]. В данном исследовании были обнаружены CD206 макрофаги, которые относились к M2-фенотипу с профиброгенной активностью [6]. TNFα, который экспрессируется в основном макрофагами [7] не обнаруживался. Такие профиброгенные ростовые факторы как TGF-β, MMP-9, Col-3, FGF-β выявлялись. CD206 макрофаги определялись преимущественно в пролиферативной группе птеригиума, а в фиброматозной и атрофическо-склеротической группах выявлялись в статистически достоверно меньшей степени.

C-kit-клетки — маркеры циркулирующих прогениторных клеток, полученных из костного мозга мезенхимных стволовых клеток, — наблюдались во всех группах птеригиумов. Как c-kit мигрируют из костного мозга в лимб через сосудистую систему для участия в развитии птеригиума пока не ясно. Но гипоксия является хорошо известным триггерным фактором для хемоаттракции этих стволовых клеток. Наблюдения показывают высоко развитую инвазию мелких сосудов на самых ранних стадиях птеригиума. Поэтому наибольшее количество c-kit клеток выявлялось в головке пролиферативной группы птеригиума вблизи кровеносных сосудов или в их стенке. А по мере фиброзирования и склерозирования процесса их количество значительно уменьшалось. Мультипотентные стволовые клетки c-kit могут быть вовлечены в патогенез первичного птеригиума посредством его дифференциации в фибробласты и сосудистые эндотелиальные клетки [8]. Мультипотентные стволовые и прогениторные клетки, полученные из костного мозга, участвуют в патогенезе птеригиума и, возможно, являются важными клетками, как для возникновения, так и для рецидива птеригиума.

Незрелый коллаген III типа, значительно превосходил численные значения коллагена I типа. Так, с одной стороны, в пролиферативном птеригиуме количество зрелого коллагена I типа пре-

восходило значения фиброзного и атрофическо-склеротического типов. А количество незрелого ретикулярного коллагена III типа значительно возрастало по мере фиброзирования ткани.

Разрушенные коллагеновые и эластичные волокна, некробиотические клетки, отложение клеточного детрита могут являться антигенными детерминантами и аутоантигенами для стимуляции миграции HLA-DR⁺ клеток [9], которые существуют и персистируют во всех видах птеригиума без значимых числовых различий. Причем HLA-DR-позитивные клетки обнаруживались как в строме, так и в эпителии птеригиума.

MMPs отвечают за разрезание компонентов внеклеточного матрикса, преимущественно коллагена, а TIMPs, связываясь с активными сайтами MMPs, ингибируют их действие. Баланс этих молекул в организме регулирует процессы синтеза и деградации соединительной ткани, а его нарушение может приводить к развитию фиброза — избыточной продукции и отложению внеклеточного матрикса [10].

MMP-9 интенсивно выявляется в головке птеригиума, по мере фиброзирования тканей его количество значительно снижалось, а количество TGF-β клеток и незрелого коллагена III типа, напротив, увеличивалось.

Соотношение MMP-9/Timp-2 смещалось в сторону металлопротеиназ, которые манифестируют особенно в пролиферативном типе птеригиума. По мере фиброзирования и трансформации птеригиума в фиброматозный и атрофическо-склеротический типы экспрессия MMP-9 стихала и замещалась ингибитором протеиназ TIMP-2. Причем экспрессия MMP-9 отмечена не только в клетках стромы, но также и в эпителиоцитах. Значительное преобладание MMP-9 над TIMP-2 может говорить о способности этих клеток ограничивать процесс фиброза, препятствуя тем самым развитию патологической репарации — рубцу [11]. Происходила реорганизация стромы птеригиума — замена и разрастание незрелого коллагена III типа вместо зрелого коллагена I типа. Можно предположить, что росту птеригиума предшествует разрушение нормального здорового коллагена конъюнктивы и замена его патологичным избыточным незрелым ретикулярным коллагеном с нерегулируемым ростом.

Прорастанию кровеносных сосудов в первичном птеригиуме способствует экспрессия VEGF-R, FGF-β, TGF-β-факторов, являющихся ангиогенными факторами [12]. Гистологический анализ показал сильную положительную реакцию VEGF в пролиферативной и фиброматозной птеригиальной ткани по сравнению с атрофическо-склеротической формой. Это подразумевает, что VEGF обладает хемоаттрактантным эффектом для мезенхимальных прогениторных клеток, вовлеченных в процесс роста птеригиума и может стимулировать хоуминг и рекрутинг эндотели-

альных прогениторных клеток из костного мозга [13]. Чрезмерный рост стромальных фибробластов и кровеносных сосудов сопровождается накоплением внеклеточного матрикса [14].

TGF- β сам по себе важен для фиброваскулярного роста в птеригиуме, паттерны экспрессии и способы действия всех трех изоформ TGF- β в птеригиуме еще не были полностью установлены [15]. В данном исследовании видно, что по мере накопления стромального компонента уровень количества TGF- β^+ клеток достоверно увеличивался.

Фибробласты считаются клетками-мишенями для FGF- β , который вызывает миграцию фибробластов, пролиферацию, отложение коллагена и биосинтез через рецепторы [16]. FGF- β -антиген определялся при всех видах птеригиумов, и статистически значимых различий между нами не отмечено.

Определялось наличие нервных волокон в птеригиуме (NF-h) во всех трех группах. Значимых различий между количеством NF-h⁺ клеток не выявлено ($p = 0,4795$). Известно о высоком нейрорегенеративном потенциале макрофагов M2-фенотипа, который опосредуется через растворимые факторы и проявляется в усилении пролиферации и снижении апоптоза клеток SH-SY5Y [17].

p-53 – транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл, антионкоген, опухолевый супрессор [18]. Обнаружено повышение уровня белка p-53 в птеригиуме как в первичном, так и рецидивирующем, по сравнению с нормальной конъюнктивой [19]. В нашем исследовании иммуногистохимически белок p-53 выявлялся в субэпителиальной зоне в виде единичных клеток.

Какая-либо достоверная численная зависимость от типов птеригиумов не отмечена.

Ядерный антиген пролиферирующих клеток PCNA – активно выявлялся в базальном и шиповатом слоях эпителия. В строме определялись позитивно окрашенные эндотелиоциты сосудов и клетки периваскулярного бассейна, фибробласты. Пролиферативная активность клеток PCNA⁺ была наиболее выражена в пролиферативном и атрофическо-склеротическом типах, нежели в фиброматозном, что, вероятно, связано с накоплением коллагенпродуцирующих клеток.

Заключение

В результате исследования можно предложить систему классификации птеригиума, основанную на инфильтрации стволовых клеток для лучшего прогнозирования риска рецидива клинически. Пролиферативная группа птеригиумов содержала больше макрофагов M2 типа CD206, мезенхимных стволовых клеток c-kit, MMP-9⁺ и VEGF-R⁺ клеток, чем в фиброматозных и атрофическо-склеротических типах. Экспрессия клетками FGF- β , HLA-DR, p-53 персистировала во всех типах птеригиума, могла поддерживать рост и миграцию популяции патологических клеток.

Изучение факторов роста, специфичных для возникновения и/или роста, распространения птеригиума приведет к улучшению терапии с использованием антиростовых факторов для первичного птеригиума и к профилактике рецидива. Следует нивелировать или провести коррекцию иммунодефицита, элиминацию аутоиммунных комплексов, перепрофилирование макрофагов с ростстимулирующих M2 на провоспалительные M1, стимулировать TIMP-2, ингибировать васкулогенез конъюнктивы.

Список литературы / References

1. Ращупкин И.М., Максимова А.А., Сахно Л.В., Останин А.А., Шевела Е.Я., Черных Е.Р. Влияние растворимых факторов макрофагов m2-фенотипа на пролиферацию и апоптоз клеток линии sh-sy5y // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2021. Т. 171, № 1. С. 59-63. [Rashchupkin I.M., Maksimova A.A., Sakhno L.V., Ostanin A.A., Shevela E.Y., Chernykh E.R. Effect of M2 macrophage-derived soluble factors on proliferation and apoptosis of Sh-Sy5y cells. *Bulleten experimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2021, Vol. 171, no. 1, pp. 45-48. (In Russ.)]
2. Чумаков П.М. Белок p53 и его универсальные функции в многоклеточном организме // Успехи биологической химии. 2007. Т. 47. С. 3-52. [Chumakov P.M. Protein p53 and its universal functions in a multicellular organism. *Uspekhi biologicheskoy khimii = Advances in Biological Chemistry*, 2007, Vol. 47, pp. 3-52. (In Russ.)]
3. Янковская А.А., Сахно Л.В., Шевела Е.Я. Сравнительная характеристика продукции MMP-9 и TIMP-1 различными подтипами макрофагов // Российский иммунологический журнал, 2019. Т. 13. № 2, С. 997-998. [Yankovskaya A.A., Sakhno L.V., Shevela E.Ya. Comparative characteristics of mmp-9 and timp-1 production by different macrophage subtypes. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2019, Vol.13, no. 2, pp. 997-998. (In Russ.)] doi: 10.31857/S102872210006493-7.
4. Bernauer W., Wright P., Dart J.K., Leonard I.N., Lightman S. Cytokines in the conjunctiva of acute and chronic mucous membrane pemphigoid: an immunohistochemical analysis. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 1993, Vol. 231, no. 10, pp. 563-570.
5. Bradley J.C., Yang W., Bradley R.H., Reid T.W., Schwab I.R. The science of pterygia. *Br. J. Ophthalmol.*, 2010, Vol. 94, no. 7, pp. 815-820.
6. Fonseca E.C., Rocha E.M., Arruda G.V. Comparison among adjuvant treatments for primary pterygium: a network meta-analysis. *Br. J. Ophthalmol.*, 2018, Vol. 102, no. 6, pp. 748-756.
7. Di Girolamo N., Chui N., Coroneo J., Wakefield M.T. Pathogenesis of pterygia: role of cytokines, growth factors, and matrix metalloproteinases. *Prog. Retin Eye Res.*, 2004, Vol. 23, no. 2, pp. 195-228.

8. Jaynes J.M., Sable R., Ronzetti M., Bautista W., Knotts Z., Abisoye-Ogunniyan A., Li D., Calvo R., Dashnyam M., Singh A., Guerin T., White J., Ravichandran S., Kumar P., Talsania K., Chen V., Ghebremedhin A., Karanam B., Bin Salam A., Amin R., Odzorig T., Aiken T., Nguyen V., Bian Y., Zarif J.C., de Groot A.E., Mehta M., Fan L., Hu X., Simeonov A., Pate N., Abu-Asab M., Ferrer M., Southall N., Ock C.Y., Zhao Y., Lopez H., Kozlov S., de Val N., Yates C.C., Baljinniyam B., Marugan J., Rudloff U. Mannose receptor (CD206) activation in tumor-associated macrophages enhances adaptive and innate antitumor immune responses. *Sci. Transl. Med.*, 2020, Vol. 12, no. 530, eaax6337. doi: 10.1126/scitranslmed.aax6337.
9. Lee J.K., Song Y.S., Ha H.S., Park J.H., Kim M.K., Park A.J., Kim J.C. Endothelial progenitor cells in pterygium pathogenesis. *Eye (Lond.)*, 2007, Vol. 21, no. 9, pp. 1186-1193.
10. Lee S.J., Koh A., Lee S.H., Kim K.W. Distinct activation of M1 and M2 macrophages in the primary pterygium lymphangiogenesis. *Exp. Eye Res.*, 2024, Vol. 248, 110108. doi: 10.1016/j.exer.2024.110108.
11. Phillips G.D., Whitehead R.A., Stone A.M., Ruebel M.W., Goodkin M.L., Knighton D.R. Transforming growth factor beta (TGF- β) stimulation of angiogenesis: an electron microscopic study. *J. Submicrosc. Cytol. Pathol.*, 1993, Vol. 25, no. 2, pp. 149-155.
12. Rahabi M., Jacquemin G., Prat M., Meunier E., AlaEddine M., Bertrand B., Lefèvre L., Benmoussa K., Batigne P., Aubouy A., Auwerx J., Kirzin S., Bonnet D., Danjoux M., Pipy B., Alric L., Authier H., Coste A. Divergent Roles for Macrophage C-Type Lectin Receptors, Dectin-1 and Mannose Receptors, in the Intestinal Inflammatory Response. *Cell Rep.*, 2020, Vol. 30, pp. 4386-4398.
13. Robert S., Gicquel T., Victoni T., Valença S., Barreto E., Bailly-Maître B., Boichot E., Lagente V. Involvement of matrix metalloproteinases (MMPs) and inflammasome pathway in molecular mechanisms of fibrosis. *Biosci. Rep.*, 2016, Vol. 36, no. 4, e00360. doi: 10.1042/BSR20160107.
14. Sica A., Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J. Clin. Invest.*, 2012, Vol. 122, pp. 787-795.
15. Tarique A.A., Logan J., Thomas E., Holt P.G., Sly P.D., Fantino E. Phenotypic, functional, and plasticity features of classical and alternatively activated human macrophages. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 2015, Vol. 53, no. 5, pp. 676-688.
16. Tsironi S., Ioachim E., Machera M., Aspiotis M., Agnantis N., Psillas K. Immunohistochemical HLA-DR antigen expression with lymphocyte subsets and proliferative activity in pterygium. *In Vivo*, 2002, Vol. 16, no. 5, pp. 299-306.
17. Turan M., Turan G. Bcl-2, p53, and Ki-67 expression in pterygium and normal conjunctiva and their relationship with pterygium recurrence. *Eur. J. Ophthalmol.*, 2020, Vol. 30, no. 6, pp. 1232-1237.
18. Ye J., Song Y.S., Kang S.H., Yao K., Kim J.C. Involvement of bone marrow-derived stem and progenitor cells in the pathogenesis of pterygium. *Eye (Lond.)*, 2004, Vol. 18, no. 8, pp. 839-843.

Авторы:

Лебедева А.И. — д.б.н., заведующая отделом морфологии Всероссийского центра глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа, Республика Башкортостан, Россия

Кадыров Р.З. — д.м.н., заместитель директора по лечебной работе, врач-офтальмолог Всероссийского центра глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа, Республика Башкортостан, Россия

Мусина Л.А. — д.б.н., ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела морфологии Всероссийского центра глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа, Республика Башкортостан, Россия

Хакимов А.Р. — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела морфологии Всероссийского центра глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа, Республика Башкортостан, Россия

Юсупова Г.И. — врач-офтальмолог Всероссийского центра глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа, Республика Башкортостан, Россия

Authors:

Lebedeva A.I., PhD, MD (Biology), Head, Morphology Department, Russian Eye and Plastic Surgery Center, Bashkir State Medical University, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

Kadyrov R.Z., PhD, MD (Biology), Deputy Director for Medicine, Ophthalmologist, Russian Eye and Plastic Surgery Center, Bashkir State Medical University, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

Musina L.A., PhD, MD (Biology), Leading Research Associate, Morphology Research Department, Russian Eye and Plastic Surgery Center, Bashkir State Medical University, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

Khakimov A.R., Junior Research Associate, Morphology Research Department, Russian Eye and Plastic Surgery Center, Bashkir State Medical University, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

Yusupova G.I., Ophthalmologist, Russian Eye and Plastic Surgery Center, Bashkir State Medical University, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

Поступила 02.09.2025

Отправлена на доработку 08.09.2025

Принята к печати 23.09.2025

Received 02.09.2025

Revision received 08.09.2025

Accepted 23.09.2025

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ФАКТОРЫ РИСКА, СПЕКТР СЕНСИБИЛИЗАЦИИ И ВЕДУЩИЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ, ПРОЖИВАЮЩИХ В МАГНИТОГОРСКЕ

Андропова Е.В.^{1,2}, Лепешкова Т.С.¹

¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Екатеринбург, Россия

² Медицинский центр «Семейный доктор», г. Магнитогорск, Россия

Резюме. Эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют о росте распространенности аллергического ринита (АР) у детей. Своевременное выявление симптомов заболевания, спектра сенсibilизации и причинно-значимых респираторных аллергенов открывает возможности для максимально раннего назначения аллерген-специфической иммунотерапии, способной предотвратить формирование бронхиальной астмы у пациента. Целью исследования явилось установление на основании клинико-анамнестических данных и результатов аллергологических исследований особенностей заболевания, факторов риска, спектра сенсibilизации и клинически значимых аллергенов у детей раннего возраста с АР, проживающих в г. Магнитогорске. Было проведено открытое одноцентровое проспективное исследование 92 детей с АР в возрасте 2-4 лет (средний возраст – 3,15±0,80 года), проживающих в г. Магнитогорске. Группой сравнения стали дети аналогичного возраста без АР. Всем пациентам (n = 137) проведены общеклинические (ОАК, ОАМ), биохимические, паразитологические и аллергологические исследования (sIgE) (метод ImmunoCap, Phadia, Швеция). Пациенты с АР и поливалентной сенсibilизацией (n = 11) дообследованы на мультиплексной системе (ISAC-112, ImmunoCAP, Швеция). Дебют симптомов АР у детей происходил в возрасте 29,00 (24,00-36,00) (min-max: 8,00-45,00) месяцев. Установлено персистирующее течение заболевания наблюдалось у 77,17% пациентов, интермиттирующее – у 22,83%. У 36,98% детей степень тяжести АР была среднетяжелой/тяжелой, балльная оценка симптомов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) соответствовала 7,00 (6,00-8,00) баллов. Факторами риска формирования АР стали: отягощенный анамнез по атопии (ОШ 4,4; 95%ДИ (2,2; 8,9)); круглогодичный АР у родственников (ОШ 10,4; 95% ДИ (2,4; 44,4)); коморбидные аллергические заболевания пациента (ОШ 17,1; 95% ДИ (6,4; 45,9)); эпизоды визинга в анамнезе (ОШ 10,8; 95% ДИ (3,7; 31,5)); атопический дерматит в анамнезе (ОШ 3,9; 95% ДИ (1,4; 10,3)); оперативное родоразрешение матери (ОШ 2,8; 95% ДИ (1,2; 6,8)); по-

Адрес для переписки:

Андропова Елена Владимировна
ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ
620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.
Тел.: 8 (343) 214-86-52.
E-mail: andronova.elena_@mail.ru

Address for correspondence:

Elena V. Andronova
Ural State Medical University
3 Repin St
Yekaterinburg
620028 Russian Federation
Phone: +7 (343) 214-86-52.
E-mail: andronova.elena_@mail.ru

Образец цитирования:

Е.В. Андропова, Т.С. Лепешкова «Клинико-анамнестическая характеристика, факторы риска, спектр сенсibilизации и ведущие респираторные аллергены у детей раннего возраста с аллергическим ринитом, проживающих в Магнитогорске» // Медицинская иммунология, 2026. Т. 28, № 2. С. 375-384. doi: 10.15789/1563-0625-CAA-3285

© Андропова Е.В., Лепешкова Т.С., 2026
Эта статья распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

E.V. Andronova, T.S. Lepeshkova "Clinical and anamnestic characteristics, risk factors, sensitization patterns and major respiratory allergens in young children with allergic rhinitis living in Magnitogorsk", Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya, 2026, Vol. 28, no. 2, pp. 375-384. doi: 10.15789/1563-0625-CAA-3285

© Andronova E.V., Lepeshkova T.S., 2026
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-CAA-3285

стоянный контакт с домашними животными (ОШ 3,6; 95% ДИ (1,8; 7,3)) и курение родителей (ОШ 2,8; 95% ДИ (1,4; 5,8)). Основными сенсibilизирующими аллергенами в г. Магнитогорске были аллергены перхоти кошки – 71,74%, перхоти собаки – 70,65% и пыльцы березы – 67,39%. Клинические симптомы сезонного АР имели 57,04% больных, на аллергены животных реагировали 35,44% пациентов с АР. Сенсibilизация к мажорным аллергенам пыльцы березы (Bet v1) и кошки (Fel d1) подтверждала истинную аллергию. Таким образом, полный контроль над симптомами и предотвращение формирования бронхиальной астмы – главная цель терапии ребенка с АР. Своевременная диагностика заболевания и прецизионный подход к лечению способны помочь в достижении цели.

Ключевые слова: аллергический ринит, дети, сенсibilизация, респираторные аллергены, молекулярная диагностика, ImmunoCAP

CLINICAL AND ANAMNESTIC CHARACTERISTICS, RISK FACTORS, SENSITIZATION PATTERNS, AND MAJOR RESPIRATORY ALLERGENS AMONG YOUNG CHILDREN WITH ALLERGIC RHINITIS IN MAGNITOGORSK POPULATION

Andronova E.V.^{a, b}, Lepeshkova T.S.^a

^a Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

^b LLC "Semeiny Doctor", Magnitogorsk, Russian Federation

Abstract. Recent epidemiological studies show a rising prevalence of allergic rhinitis (AR) in children. Early identification of symptoms, sensitization patterns, and causative respiratory allergens enables timely allergen-specific immunotherapy, which may prevent asthma development. The present study aimed to characterize disease features, risk factors, sensitization profiles, and clinically relevant allergens in young children with AR living in Magnitogorsk. An open-label, single-center, prospective study included 92 children with AR (aged 2-4 years, mean 3.15±0.80) and 45 age-matched controls. All participants (n = 137) underwent clinical (blood counts, urinalysis), biochemical, parasitological, and allergological testing (sIgE, ImmunoCAP). Children with AR and polyvalent sensitization (n = 11) were further evaluated using ISAC-112. AR symptom onset occurred at a median of 29.00 (24.00-36.00) months (range: 8.00-45.00). Persistent AR was observed in 77.2% of patients, while 22.8% had intermittent symptoms. Moderate-to-severe AR (37% of cases) had the severity scores of 7.00 (6.00-8.00) (by a visual analogue scale). Significant AR risk factors included: family history of atopy (OR 4.4; 95% CI 2.2-8.9); parental history of persistent AR (OR 10.4; 95% CI 2.4-44.4); comorbid allergies (OR 17.1; 95% CI 6.4-45.9); history of wheezing (OR 10.8; 95% CI 3.7-31.5); atopic dermatitis (OR 3.9; 95% CI 1.4-10.3); cesarean delivery (OR 2.8; 95% CI 1.2-6.8); pet exposure (OR 3.6; 95% CI 1.8-7.3); and parental smoking (OR 2.8; 95% CI 1.4-5.8). Cat dander (71.74%), dog dander (70.65%), and birch pollen (67.39%) were the most frequent sensitizing allergens for the studied group in Magnitogorsk. Seasonal AR symptoms were revealed in 57% of patients, while 35.44% reacted to animal allergens. Sensitization to major allergens Bet v1 (birch) and Fel d1 (cat) did confirm the true allergic responses. A complete symptom control and prevention of bronchial asthma are the primary treatment goals for children with AR. Early diagnosis and precise treatment strategies are essential to meet these objectives.

Keywords: allergic rhinitis, children, sensitization, respiratory allergens, molecular diagnostics, ImmunoCAP

Введение

Многочисленными эпидемиологическими исследованиями установлен повсеместный рост количества людей, страдающих бронхиальной астмой (БА), атопическим дерматитом (АтД) и/или аллергическим ринитом (АР) [4, 10, 12, 19]. В последние годы показано, что симптомы АР могут дебютировать у детей уже в первые годы их жизни [20], однако данных по детям раннего возраста в России практически нет.

АР – заболевание, характеризующееся IgE-опосредованным воспалением слизистой оболочки полости носа, которое развивается под действием аллергенов. Устойчивый рост распространенности АР, особенно в условиях урбанизированных и промышленно развитых территорий [13], объясняется сложными взаимодействиями генетических, экологических и средовых факторов [20], а социальная значимость АР определяется высокой частотой его встречаемости, ассоциированной с риском прогрес-

сирования и присоединения к нему симптомов БА [13].

Особую актуальность приобретает изучение региональных особенностей формирования АР, поскольку спектр сенсибилизации и влияние факторов окружающей среды широко варьируют в зависимости от климатогеографических условий, уровня промышленного загрязнения и спектра аэроаллергенов [16, 21]. В промышленных городах аэрополлютанты могут выступать в роли адъювантов, усиливающих аллергенность ингаляционных аллергенов, что способствует более раннему дебюту и более тяжелому течению АР [15].

Ключевое значение в профилактике неблагоприятных исходов АР имеет своевременное выявление симптомов заболевания, спектра сенсибилизации и причинно-значимых аллергенов с применением современных методов диагностики [17]. Контроль за симптомами АР, открывающийся после элиминации установленного аллергена и назначения эффективной фармакотерапии, и включение в план лечения аллерген-специфической иммунотерапии (АИТ), способной изменить ход генетически запрограммированного течения atopического заболевания [22] — путь, который в идеале должны совместно пройти врач и пациент с АР, и чем раньше он будет пройден, тем лучше будет здоровье пациента, а значит выше результат терапии.

Цель исследования — на основании клинико-anamnestических данных и аллергологических исследований установить особенности заболевания, спектр сенсибилизации и клинически значимые аллергены у детей раннего возраста с АР, проживающих в г. Магнитогорске.

Материалы и методы

В открытое одноцентровое проспективное исследование были включены 92 ребенка (39 мальчиков и 53 девочки) в возрасте от 2 до 4 лет (группа 1) с установленным диагнозом АР, средний возраст детей — $3,15 \pm 0,80$ года, $3,00$ ($2,25-4,00$). В группу сравнения (группа 2) вошли 45 детей (21 мальчик и 24 девочки) с персистирующим ринитом и исключенным диагнозом АР в возрасте от 2 до 4 лет, средний возраст: $3,00 \pm 0,80$ года, $3,00$ ($3,00-4,00$).

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (протокол №3 от 18.03.2022 г.). Родители детей были ознакомлены с целью и задачами исследования и дали информированное согласие на участие. В исследовании были включены дети, обратившиеся на консультативный прием к врачу — аллергологу-иммунологу в МЦ «Семейный доктор» (г. Магнитогорск, Челябинская область) в период с 01.04.2022 г. по 01.09.2023 г.

Осуществлялся анализ первичной документации пациентов (ф.112/у); проводился сбор клинического анамнеза, в ходе которого уточнялся семейный анамнез, влияние триггерных факторов в микроокружении на ребенка (жилищные условия, наличие домашних животных, курение взрослых в семье и другие); проводились общеклинические, биохимические и исследования на глистно-паразитарные инвазии общепринятыми методами с использованием стандартизованных методик. Аллергологические исследования *in vitro* (определение sIgE) проведены с применением моноплексных систем к экстрактам аллергенов (панель «ринит-астма дети» ImmunoCap, Phadia, Швеция). Пациенты с АР и поливалентной сенсибилизацией ($n = 11$) дообследованы на мультиплексной системе (ISAC-112, ImmunoCAP, Швеция).

Диагноз АР (J30.1; J30.3; J30.4) устанавливался на основании Федеральных клинических рекомендаций [1] и международных согласительных документов [14].

Критерии включения в основную группу исследования: дети с 2 до 4 лет с подтвержденной сенсибилизацией к респираторным аллергенам, характерными для АР клиническими симптомами и установленным диагнозом АР, подписанным информированным добровольным согласием родителей/законных представителей на участие детей в исследовании.

Критерии исключения из основной группы исследования: дети младше 2 лет и старше 4 лет; дети, не имеющие симптомов АР; дети, родившиеся со сроком гестации менее 37 недель, с низкой и экстремально низкой массой тела; дети с врожденными пороками развития органов и систем, с генетическими и хромосомными заболеваниями, с врожденными ошибками иммунитета, с органическими поражениями ЦНС, психическими заболеваниями; дети, родители которых отказались от участия в исследовании.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics 19.0. Для параметров, не имеющих нормальное распределение, рассчитывались медианы (Me), нижний и верхний квартили (25-й и 75-й процентиля) — $Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})$. Для оценки различий результатов выборки по количественным параметрам использовали непараметрический критерий Манна–Уитни (U-тест), по качественным признакам — критерий χ^2 с поправкой Йетса. Оценка степени зависимости между признаками проводилась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена и шкалы Чеддока. Вероятность различий считалась статистически значимой при $p < 0,05$. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Результаты

Анализ анамнестических данных показал, что в группе детей с АР отягощенная наследственность по атопии выявлялась у 73,91% пациентов, в то время как в группе сравнения — у 33,33% детей ($p < 0,001$). Установлено, что у 60,87% пациентов основной группы atopические заболевания прослеживались по линии матери ($p < 0,001$), однако достоверные различия по отягощенной наследственности со стороны двух родителей между группами также были зарегистрированы ($p = 0,001$). Атопические заболевания органов дыхания (БА и АР) у родственников детей с установленным АР диагностировались достоверно чаще, чем у детей из группы сравнения: 1) БА — 40,22% против 4,44%, ($p < 0,001$); 2) круглогодичный АР — 26,10% против 4,44% ($p < 0,001$); 3) сезонный АР — 41,30% против 17,80% ($p = 0,006$) детей из группы сравнения. Достоверных различий по другим аллергическим заболеваниям у родственников установлено не было.

При анализе акушерско-гинекологической патологии у матерей детей основной группы в медицинской документации в 75,00% случаев регистрировалась различная патология беременности, что было достоверно чаще по сравнению с группой без АР — 35,56% ($p < 0,001$). У матерей основной группы достоверно чаще выявлялась анемия (44,40%) ($p = 0,023$) и отеки беременных (у 16,30%), хроническая фетоплацентарная недостаточность (14,10%) ($p < 0,05$). Большинство детей обеих групп были рождены от второй беременности и первых самостоятельных родов: в группе детей с АР — 53,26%, а в группе сравнения — 64,44% ($p = 0,203$). Значимые различия выявлены по характеру родоразрешения, так, преобладание оперативных родов у матерей установлено в группе детей с АР (33,70%), что было достоверно чаще, чем в группе сравнения (15,56%) ($p = 0,026$).

При анализе антропометрических показателей детей при рождении значимых различий по массе тела и по длине выявлено не было. Масса новорожденных в основной группе пациентов составила: 3300,00 (3150,00-3600,00) (min-max: 2580,00-4800,00) г, а в группе сравнения — 3350,00 (3135,00-3605,00) (min-max: 2570,00-4300,00) г ($p = 0,208$). Длина тела у детей с АР при рождении была — 51,00 (50,00-53,00) (min-max: 46,00-57,00) см, а у детей без АР — 52,00 (50,00-53,00) (min-max: 46,00-59,00) см ($p > 0,05$). Наиболее часто в структуре патологии новорожденных у пациентов обеих групп устанавливалось перинатальное поражение ЦНС — 19,57% против 11,11% ($p > 0,05$).

Детям обеих групп уже в родильном доме осуществлялся докорм молочной смесью (50,00% против 42,22%, $p > 0,05$), но перевод на инстан-

тные молочные смеси в первые три месяца жизни выполнялся раньше в группе детей с АР по сравнению с пациентами без АР ($p = 0,021$).

Изучение анамнеза жизни установило, что большое число пациентов из обеих групп имели частые острые заболевания ЛОР-органов и дыхательной системы. Однако хроническая и рецидивирующая патология органов дыхания преобладала у детей с АР: гипертрофия небных миндалин (J35.1) ($p = 0,024$), гипертрофия аденоидов 2-3-й ст. (J35.2) ($p = 0,022$), экссудативный средний отит (H65.1) ($p = 0,019$), бронхит с бронхообструктивным синдромом, повторяющиеся эпизоды (J40) ($p = 0,004$) (табл. 1).

Коморбидные аллергические заболевания (АтД, БА, пищевая аллергия, аллергический конъюнктивит (АК)) были установлены у 69,57% ($n = 64$) пациентов с АР ($p < 0,001$). АтД, предшествовавший симптомам АР, был зарегистрирован у 28,26% детей основной группы и у 11,11% группы сравнения ($p = 0,024$). Сезонный АК отмечался у 52,17% пациентов с АР ($p < 0,001$). Эпизоды свистящего дыхания (визинги) в различные периоды жизни были установлены у 43,48% детей с АР и 8,88% детей группы сравнения ($p < 0,001$). К четырехлетнему возрасту БА сформировали 9,78% пациентов основной группы. В группе сравнения ни у одного ребенка диагноз «БА» вставлен не был.

Для определения факторов, способствующих появлению клинических симптомов АР и сопутствующих коморбидных аллергических заболеваний, были проанализированы условия проживания, наличие домашних животных и курение в семье. В семьях детей с АР достоверно чаще проживали животные ($p = 0,010$), а родители страдали никотиновой зависимостью ($p = 0,009$) (табл. 2).

После изучения всех анамнестических данных были рассчитаны отношения шансов (ОШ) формирования АР у детей раннего возраста г. Магнитогорска. Факторами риска для формирования АР стали: отягощенный анамнез по атопии (ОШ 4,4; 95% ДИ (2,2; 8,9), $p < 0,05$); круглогодичный АР у родственников (ОШ 10,4; 95% ДИ (2,4; 44,4), $p < 0,05$); наличие коморбидных аллергических заболеваний у самого пациента (ОШ 17,1; 95% ДИ (6,4; 45,9), $p < 0,05$); эпизоды визинга (ОШ 10,8; 95% ДИ (3,7; 31,5), $p < 0,05$); АтД в анамнезе (ОШ 3,9; 95% ДИ (1,4; 10,3), $p < 0,05$); оперативное родоразрешение матери (ОШ 2,8; 95% ДИ (1,2; 6,8), $p < 0,05$); постоянный контакт с животными (кошка/собака) (ОШ 3,6; 95% ДИ (1,8; 7,3), $p < 0,05$); курение родителей (ОШ 2,8; 95% ДИ (1,4; 5,8), $p < 0,05$).

Заметим, что дебют клинических симптомов АР у детей основной группы происходил, как правило, после двух лет, т.е. в возрасте 29,00 (24,00-36,00) (min-max: 8,00-45,00) меся-

ТАБЛИЦА 1. РЕСПИРАТОРНАЯ ПАТОЛОГИЯ ВЕРХНИХ И НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП, n (%)

TABLE 1. RESPIRATORY PATHOLOGY OF UPPER AND LOWER AIRWAYS IN CHILDREN OF THE STUDY GROUPS, n (%)

Заболевания Diseases	Группа 1 Group 1 (n = 92)	Группа 2 Group 2 (n = 45)	p
Гипертрофия небных миндалин (J35.1) Hypertrophy of the palatine tonsils (J35.1)	26 (28,26)	5 (11,11)	0,024*
Гипертрофия аденоидов 2-3 ст. (J35.2) Hypertrophy of adenoids, grade 2-3 (J35.2)	29 (31,52)	6 (13,33)	0,022*
Острый этмоидальный синусит (J01.2) Acute ethmoidal sinusitis (J01.2)	26 (28,26)	8 (17,78)	0,398
Острый средний серозный отит (H65.0) Acute serous otitis media (H65.0)	25 (27,17)	12 (26,67)	0,995
Острый отит, повторные эпизоды (H65.4) Recurrent acute otitis media (H65.4)	26 (28,26)	5 (11,11)	0,063
Экссудативный средний отит (H65.1) Otitis media with effusion (H65.1)	18 (19,57)	2 (4,44)	0,019*
Острый ларингит, трахеит (J04) Acute laryngitis and tracheitis (J04)	32 (34,78)	10 (22,22)	0,134
Острый бронхит (J20) Acute bronchitis (J20)	34 (36,95)	14 (31,11)	0,501
Бронхит с бронхообструктивным синдромом, повторяющиеся эпизоды (J40) Recurrent bronchitis with bronchial obstruction syndrome (J40)	55 (59,78)	15 (33,33)	0,004*

Примечание. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Note. *, differences in indicators are statistically significant ($p < 0.05$).

цев. У подавляющего числа наблюдаемых с АР пациентов (77,17%) было установлено персистирующее течение заболевания, и только у 22,83% – интермиттирующее. У 36,98% детей степень тяжести АР была среднетяжелой/тяжелой. Балльная оценка симптомов ринита по визуально аналоговой шкале (ВАШ) соответствовала 7,00 (6,00-8,00) баллов, что свидетельствовало об отсутствии контроля симптомов. Действительно у 79,35% пациентов отмечалось неконтролируемое течение АР. Наиболее часто у детей раннего возраста с АР отмечалась заложенность носа (83,70%), несколько реже – ринорея (65,20%) и чихание (63,04%). Только у половины пациентов отмечался зуд в носу (52,17%) при контакте с причинно-значимыми аллергенами. Клинически было замечено, что у 64,13% детей с АР имели сезонные проявления ринита.

У детей группы сравнения в подавляющем числе случаев (82,22%) симптомы ринита не имели характерных признаков аллергии и появлялись в период социализации ребенка, т. е. были связаны с началом посещения ДДУ и/или развивающих кружков и секций. Симптомы ринита у детей группы сравнения были нестойкими

и полностью исчезали при прекращении тесных контактов со сверстниками.

Проведение общеклинических и аллергологических исследований у детей в изучаемых группах было необходимо для уточнения природы симптомов и установления этиологических факторов. Достоверных различий в группах детей не выявлено по общеклиническому анализу мочи, биохимическим и паразитологическим исследованиям.

Анализ показателей периферической крови установил относительную и абсолютную эозинофилию крови у детей основной группы, у которых относительный уровень эозинофилов составил – 7,15% (5,83-10,65%), а абсолютные значения выразились как 563,00 (461,50-1002,36) кл/мкл и достоверно превышали показатели детей из группы сравнения: 4,40% (2,70-5,90%) и 327,24 (235,79-469,30) кл/мкл соответственно ($p < 0,001$). Другие гематологические показатели общего анализа крови детей соответствовали нормальным значениям и между исследуемыми группами не различались.

По результатам клеточного состава риноцитогрaмм были установлены значения эозинофилов назального секрета, которые у детей основ-

ТАБЛИЦА 2. УСЛОВИЯ ПРОЖИВАНИЯ ДЕТЕЙ, n (%)

TABLE 2. LIVING CONDITIONS OF CHILDREN, n (%)

Бытовые факторы Household Factors	Группа 1 Group 1 (n = 92)	Группа 2 Group 2 (n = 45)	p
Частный дом Private house	12 (13,00)	12 (26,70)	> 0,05
Квартира Apartment	80 (87,00)	33 (73,30)	
Проживание с животными Household pets	50 (54,35)	14 (31,11)	0,010*
Курение в семье Household smoking	46 (50,00)	12 (26,67)	0,009*

Примечание. * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Note. *, differences in indicators are statistically significant (p < 0.05).

ной группы установлены – 7,00% (1,00-10,00%) (min-max: 0,00-50,00) и достоверно превышали показатели числа эозинофилов в назальном секрете у детей группы сравнения – 2,00% (2,00-3,00%) (min-max: 0,00-5,00) (p < 0,001).

Проанализировав цифры общего IgE (МЕ/мл) и эозинофильного катионного протеина (нг/мл) в сыворотке крови детей, было выявлено превышение изучаемых показателей в основной группе исследования в сравнении с референсными значениями и показателями детей из группы сравнения. В основной группе значения были: общий IgE – 163,00 (39,00-353,38) МЕ/мл и катионный протеин – 44,40 (23,53-70,43) нг/мл, а в группе сравнения – 24,00 (13,00-25,15) МЕ/мл и 24,00 (14,90-40,40) нг/мл соответственно (p < 0,001 и p = 0,001 соответственно), что наряду с эозинофилией крови и эозинофилией в назальном секрете указывало на наличие атопической природы заболевания у детей с АР (другие причины повышения эозинофилов, общего IgE и эозинофильного катионного протеина были исключены).

Анализ профиля сенсибилизации к респираторным аллергенам у детей с АР из г. Магнитогорска показал частое превышение уровня sIgE к эпидермальным (85,87%) и пыльцевым (79,35%) аллергенам и более редкое – к бытовым (15,22%). Полисенсибилизированными оказались 97,83% (n = 90) детей: гиперчувствительность к эпидермальным + пыльцевым аллергенам выявлялась у 65,22% больных; к эпидермальным + бытовым – у 14,13%, бытовым + пыльцевым – у 11,96% пациентов.

Сенсибилизация к аллергенам животных сформировалась к 2 годам у 21,74% детей с АР, к 3 годам – у 27,17%, к 4 годам – у 36,96% пациентов основной группы. Повышенные уровни sIgE к перхоти кошки установлены у 71,74% (n = 66) детей, к перхоти собаки – у 70,65% (n = 65) обследо-

уемых с АР. Уровень сенсибилизации к перхоти кошки соответствовал 3,11 (0,09-18,79) кЕд/л, к перхоти собаки – 0,93 (0,10-3,50) кЕд/л. Клинические симптомы респираторной аллергии к кошке и/или к собаке имел каждый третий ребенок основной группы – 35,44% (n = 28), у 64,56% (n = 51) пациентов сенсибилизация была латентной.

Клинические симптомы респираторной аллергии на пыльцу деревьев и/или трав в группе детей с АР имели 57,04% (n = 62) пациентов. Сенсибилизация к отдельным пыльцевым аллергенам установлена: к березе – у 67,39% (n = 62) детей, к тимopheевке луговой – у 36,96%, к полыни – у 32,61% пациентов. Значения показателей sIgE (кЕд/л) составили: к пыльце березы 1,65 (0,10-14,55), (min-max: 0,00-100,00) кЕд/л; к пыльце тимopheевки луговой – 0,01 (0,01-1,00), (min-max: 0,00-88,00) кЕд/л; к пыльце полыни – 0,70 (90,00-0,59), (min-max: 0,00-79,00) кЕд/л. Полисенсибилизированными (более двух пыльцевых аллергенов) оказались 59,78% (n = 55) пациентов.

Гиперчувствительность к бытовым аллергенам определялась у 14 детей с АР (15,22%), при этом к *Dermatophagoides pteronissinus* (D.p.) – у 11,96%, к *Dermatophagoides farinae* (D.f.) – у 9,76% пациентов. Установлено, что медианные значения уровня сенсибилизации к клещам домашней не превышали 0,35 кЕд/л, в то время как максимальные значения к D.p. и D.f. детей основной группы составили 3,30 кЕд/л и 16,87 кЕд/л соответственно.

Антитела класса IgE к пищевым аллергенам выявлялись у 75,00% (n = 69) детей с АР. Ранее в анамнезе АД был у 28,26% (n = 26) пациентов, триггерами которого являлись пищевые аллергены. Клинические проявления пищевой аллергии в виде обострения АД продолжались у 7,61% больных. Один пациент, принявший участие в

исследовании, на фоне пищевой аллергии, отмечал и респираторные проявления АР.

Для уточнения спектра и выявления скрытой сенсибилизации 11 детям из основной группы с поливалентной сенсибилизацией и множественной аллергией были выполнены исследования на мультиплексной платформе (ISAC-112). Компонентной диагностикой у этих детей была выявлена сенсибилизация к 69 (62,0%) из 112 аллергенов компонентов.

Самой частой сенсибилизацией у полисенсибилизированных пациентов была гиперчувствительность к мажорному аллергену пыльцы березы (Bet v1) (81,82%) (рис. 1, см. 2-ю стр. обложки). Медианные, минимальные/максимальные значения к Bet v1 у обследованных детей с АР составили: 11,0 (1,6-54,0), (min-max: 0,0-101,0) ISU-Е. Обнаружение sIgE к Bet v1 подтверждает истинную сенсибилизацию к березе и является критерием для отбора пациентов на АИТ, поскольку известно, что Bet v1 играет ключевую роль в развитии респираторной аллергии у сенсибилизированных пациентов [22].

Молекула Bet v1 относится к семейству белков PR-10 (Pathogenesis-Related protein family 10), имеет высокую степень родства с белками пыльцы других деревьев (ольха, лещина) и пищевыми продуктами (яблоко, персик, фундук, арахис, сельдерей). Корреляционный анализ, проведенный при помощи рангового коэффициента Спирмена и шкалы Чеддока, выявил прямую высокую и заметную статистически значимую связь молекулы пыльцы березы (Bet v1) с молекулами растительных пищевых аллергенов: яблока (Mal d1), $r = 0,940$ ($p < 0,001$), арахиса (Ara h8), $r = 0,776$ ($p = 0,005$), фундука (Cor a1.0401), $r = 0,737$ ($p = 0,010$) и персика (Pru p1), $r = 0,6383$ ($p = 0,035$), а также между перекрестно-реагирующими компонентом орешника (Cor a1.0101) $r = 0,779$ ($p = 0,005$).

К другим пыльцевым аллергенам (луговым и сорным травам) повышенный уровень sIgE у детей с АР г. Магнитогорска выявлялся значимо реже (рис. 1, см. 2-ю стр. обложки). Гиперчувствительность к молекулам отдельных пыльцевых аллергенов, таким как кипарис (Cry j1), олива (Ole e7, Ole e9), платан (Pla a3), плевел (Lol p1), амброзия (Amb a1, Amb a4), лебеда (Che a1), солянка (Sal k1), пролесник (Mer a1), постеница (Pog j2), выявлялась только у единичных пациентов с АР и была не значимой для группы в целом. Сенсибилизация к тимофеевке (Phl p1) и к полыни (Art v1) была установлена у 9,09% и у 36,36% детей с АР соответственно (рис. 1, см. 2-ю стр. обложки). Минимальные и максимальные значения к Phl p1 и Art v1 на аллергочипе ISAC-112 составили: 0,0-1,3 ISU-Е и 0,0-69,0 ISU-Е соответственно.

Установленная молекулярной диагностикой гиперчувствительность к главному аллергену кошки (Fel d1) у детей с АР была столь же частой, как к мажорному аллергену березы, у 81,82% (рис. 2, см. 2-ю стр. обложки). Однако медианные значения, минимальные и максимальные уровни sIgE были ниже, чем к березе, и составили 6,9 (0,4-19,0) (min-max 0,0-31,0) ISU-Е. Сенсибилизация к молекулам собаки (Can f1, Can f2, Can f3, Can f5) выявлялась реже (63,64%), чем к мажорному аллергену кошки. Еще реже устанавливалась сенсибилизация к другим животным (рис. 2, см. 2-ю стр. обложки): к молекулам лошади (Equ c1, Equ c3) и молекуле мыши (Mus m1) – у 36,36% и у 18,18% детей соответственно.

Результаты, полученные на платформе ISAC-112, продемонстрировали единичные случаи сенсибилизации детей с АР из г. Магнитогорска к клещам домашней пыли (Der f2, Der p2) (1 человек) (рис. 2, см. 2-ю стр. обложки) и, за редким исключением, полностью подтверждали данные этих детей, полученные на моноплексных исследованиях.

Обсуждение

Рост распространенности аллергических заболеваний у детей выводит обсуждаемую патологию на одно из первых мест среди хронических заболеваний у детей и подростков [5]. Влияние АР на ежедневное самочувствие детей, снижение качества их детской жизни, материальные издержки семьи на фармакологические препараты и исследования, усиление симптомов АР во времени и присоединение тяжелых коморбидных заболеваний, таких как бронхиальная астма, свидетельствуют о том, что растущая распространенность АР – это не только вопрос семьи пациента, но и медицинская и социально-экономическая проблема современного общества в целом.

Появившиеся в последние годы многочисленные исследования ученых Российской Федерации, посвященные проблеме АР, подтверждают, что данное заболевание является актуальным для многих регионов нашей страны [9, 11], особенно тех, где продолжительный сезон поллинии или высокая индустриализация.

АР – многофакторное заболевание, и для его формирования имеют значение не только генетические, но и эпигенетические факторы. В настоящее время ведутся исследования по изучению формирования АР под влиянием изменяющейся экологии и температуры окружающей среды, рациона питания и пищевых пристрастий детей, микробного разнообразия кишечника и др. Практикующие врачи-аллергологи и врачи-исследователи, которые глубоко занимаются вопросами аллергологии понимают, что факторы риска, спектр сенсибилизации, тяжесть симптомов, коморбидный потенциал и

сопутствующие заболевания у детей с АР в разных странах, в разных климатических зонах, в разных промышленных и сельскохозяйственных регионах и субъектах такой большой страны, как наша, будут существенно различаться. Так, для Приморья, Санкт-Петербурга, Алтая актуальна преобладающая сенсibilизация к клещам домашней пыли [9, 11], для южных регионов нашей страны – сенсibilизация к амброзии и сорным травам [2], злакам и смешанная [7], а для средней полосы России – сенсibilизация к пыльце березы [6]. В этой связи, исследования, посвященные изучению АР, проводимые на местах, очень востребованы для практического здравоохранения отдельных областей и населенных пунктов для правильного терапевтического и аллергологического ведения такой группы пациентов.

В нашем исследовании впервые изучался АР у детей 2-4 лет жизни, проживающих в промышленном мегаполисе Южного Урала – г. Магнитогорск. После анализа анамнестических данных было установлено, что дебют клинических симптомов АР происходил у детей в возрасте 29,00 (24,00-36,00) (min-max: 8,00-45,00) месяцев, у 77,17% пациентов было персистирующее течение заболевания, а у 36,98% детей степень тяжести АР – среднетяжелой/тяжелой. Факторами риска для формирования АР в г. Магнитогорске были: отягощенный анамнез по атопии (ОШ 4,4; 95% ДИ (2,2; 8,9)); круглогодичный АР у родственников (ОШ 10,4; 95% ДИ (2,4; 44,4)); коморбидные аллергические заболевания пациента (ОШ 17,1; 95% ДИ (6,4; 45,9)); эпизоды визинга (ОШ 10,8; 95% ДИ (3,7; 31,5)); атопический дерматит в анамнезе (ОШ 3,9; 95% ДИ (1,4; 10,3)); оперативное родоразрешение матери (ОШ 2,8; 95% ДИ (1,2; 6,8)); постоянный контакт с домашними животными (ОШ 3,6; 95% ДИ (1,8; 7,3)) и курение родителей (ОШ 2,8; 95% ДИ (1,4; 5,8)).

Полученные нами данные полностью согласуются с современными представлениями о мультифакториальной природе АР [5], где ключевую роль играют генетически обусловленная склонность к атопии, особенности перинатального (анемия беременности, оперативные роды) и постнатального периодов (ранний перевод на искусственное вскармливание), воздействие внешних факторов (ранний контакт с животными и курение родителей). Ранее в литературе обсуждались вопросы наследственной отягощенности по атопии, влияние оперативного родоразрешения, табачного дыма и загрязнения воздуха, как факторов риска в дальнейшем формировании атопии [5]. В нашем исследовании все перечисленные выше факторы риска нашли свое отражение.

В связи с глобальным потеплением и увеличением продолжительности сезона цветения, а также ухудшением экологии почвы, высоким содержанием аэрополллютантов в атмосфере-

ном воздухе промышленных городов, курением в семьях, повсеместным увлечением вейпингом взрослого и подросткового населения, проживанием с домашними животными в квартирах, у детей очень рано формируются аллергические заболевания в целом и АР в частности. Происходит негативное влияние и повреждающее действие токсических и химических веществ на кожу и на слизистую оболочку, что облегчает контакт присутствующих в микроокружении аллергенов с эпителием дыхательных путей и эпидермисом ребенка. У генетически предрасположенных и ослабленных инфекциями детей запускается Т2-ответ на различные респираторные аллергены [18]. Нами было установлено, что у детей раннего возраста с АР из г. Магнитогорска основными сенсibilизирующими аллергенами являются эпидермальные (перхоть кошки – 71,74%, перхоть собаки – 70,65%) и пыльцевые (березы – 67,39%) аллергены. Клинические симптомы сезонного ринита к 4 годам жизни имеют 57,04% детей с АР, а круглогодичного, связанного с гиперчувствительностью к животным, – 35,44% пациентов с АР в возрасте до 4 лет. Мультиплексной диагностикой была доказана сенсibilизация к мажорным аллергенам пыльцы березы (Bet v1) и кошки (Fel d1), что является подтверждением истинной сенсibilизации.

В исследовании Трусовой О.В. [9], проводившемся в г. Санкт-Петербурге, также отмечена высокая частота сенсibilизации к эпидермальным аллергенам с преобладанием сенсibilизации к кошке во всех возрастных группах детей (с 5 лет до 17 лет 11 месяцев). Авторами замечено, что в подгруппе детей с БА средней степени тяжести аллерген кошки лидирует [9]. Это еще раз подчеркивает важность раннего выявления причинно-значимого аллергена и устранение контактов ребенка с ним для предотвращения формирования у пациента БА.

Доказанная сенсibilизация пациента к мажорным аллергенам пыльцы березы (Bet v1), к тимофеевке (Phl p1) и к полыни (Art v1) при наличии четко совпадающих с молекулами аллергенами клинических симптомов – основание для инициации этим детям АИТ с лечебными аллергенами. В нашей стране есть возможность и существует приверженность в проведении АИТ пациентам с АР [1, 3, 8].

Заключение

АР – многофакторное заболевание, способное прогрессировать и становиться коморбидным с большим числом нозологий. Полный контроль над симптомами ринита и предотвращение формирования БА – главная цель терапии ребенка с АР. Своевременная диагностика симптомов и причин заболевания способны помочь в достижении поставленной цели.

Список литературы / References

1. Аллергический ринит: клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации [Электронный ресурс]. М., 2024. 88 с. Режим доступа: https://library.mededtech.ru/rest/documents/KP261_2. [Allergic rhinitis: Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation [Electronic resource]. Moscow, 2024. 88 p. Available at: https://library.mededtech.ru/rest/documents/KP261_2.]
2. Барычева Л.Ю., Душина Л.В., Масальский С.С. Оценка эффективности подкожной иммунотерапии пыльцевыми аллергенами сорных трав // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2022. № 1. С. 16-26. [Barycheva L.Yu., Dushina L.V., Masalskiy S.S. Evaluation of the effectiveness of subcutaneous pollen weed pollen allergens. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii = Allergology and Immunology in Pediatrics*, 2022, no. 1, pp. 16-26. (In Russ.)]
3. Белан Э.Б. Аллерген-специфическая иммунотерапия как метод лечения аллергических заболеваний // Астраханский медицинский журнал, 2018. Т. 13, № 1. С. 6-14. [Belan E.B. Allergen-specific immunotherapy as a treatment method for allergic diseases. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*, 2018, Vol. 13, no. 1, pp. 6-14. (In Russ.)]
4. Камалтынова Е.М., Деев И.А., Белоногова Е.Г. Сравнительная эпидемиологическая характеристика бронхиальной астмы по данным программы «Международное исследование астмы и аллергии у детей» (International Study of Asthma and Allergy in Childhood) // Бюллетень сибирской медицины, 2009. Т. 8, № 4. С. 92-97. [Kamaltynova E.M., Deev I.A., Belonogova E.G. Comparative epidemiological characteristics of bronchial asthma according to the "International Study of Asthma and Allergies in Childhood" (ISAAC) program. *Byulleten sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*, 2009, Vol. 8, no. 4, pp. 92-97. (In Russ.)]
5. Кузьмичева К.П., Малинина Е.И., Рычкова О.А. Современный взгляд на проблему распространенности аллергических заболеваний у детей // Аллергология и иммунология в педиатрии, 2021. № 2. С. 4-10. [Kuzmicheva K.P., Malinina E.I., Richkova O.A. The issue of the allergic diseases prevalence among children: a current review. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii = Allergology and Immunology in Pediatrics*, 2021, no. 2, pp. 4-10. (In Russ.)]
6. Кулага О.С., Авоян Г.Э., Есаулова Д.Р., Андреев И.В., Нечай К.О., Андреев А.И., Кичеева К.Б., Бахлакова О.С., Миславский О.В., Гегечкори В.И., Черченко Н.Г., Санков М.Н., Топтыгин А.Ю., Швеце С.М., Романова Т.С., Латышева Е.А., Мартынов А.И., Хайтов М.Р. Изучение алергоида из пыльцы берёзы бородавчатой // Российский аллергологический журнал, 2022. Т. 19, № 3. С. 328-335. [Kulaga O.S., Avoyan G.E., Esaulova D.R., Andreev I.V., Nechay K.O., Andreev A.I., Kicheeva K.B., Baklakova O.S., Mislavsky O.V., Gegechkori V.I., Cherchenko N.G., Sankov M.N., Toptygin A.Y., Shvets S.M., Romanova T.S., Latysheva E.A., Martynov A.I., Khaitov M.R. Study of the silver birchpollen allergoid. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Allergy*, 2022, Vol. 19, no. 3, pp. 328-335. (In Russ.)]
7. Назарова Е.В., Хайтов М.Р. Особенности структуры аллергических заболеваний и спектра сенсibilизации в Российской Федерации с учетом климатогеографических особенностей регионов // Российский аллергологический журнал, 2024. Т. 21, № 4. С. 440-450. [Nazarova E.V., Khaitov M.R. Characteristics of the allergic disorder and sensibilization spectrum distributions in the Russian Federation taking into account climatic and geographical features of the regions. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Allergy*, 2024, Vol. 21, no. 4, pp. 440-450. (In Russ.)]
8. Смолкин Ю.С., Масальский С.С., Шахова Н.В., Молочкова А.Н. Исследование приверженности врачей клиническим рекомендациям при ведении детей и подростков с аллергическим ринитом // Аллергология и иммунология в педиатрии, 2025. № 1. С. 5-20. [Smolkin Yu.S., Masalskiy S.S., Shakhova N.V., Molochkova A.N. Adherence of doctors to clinical recommendations in the management of children and adolescents with allergic rhinitis. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii = Allergology and Immunology in Paediatrics*, 2025, no. 1, pp. 5-20. (In Russ.)]
9. Трусова О.В., Камаев А.В., Ляшенко Н.Л., Макарова И.В., Столярова Е.А. Сенсibilизация к бытовым аллергенам у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом в г. Санкт-Петербурге // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2021. Т. 2, № 65. С. 11-18. [Trusova O.V., Kamaev A.V., Lyashenko N.L., Makarova I.V., Stolyarova E.A. Sensitization to household allergens in children with bronchial asthma and allergic rhinitis in St. Petersburg. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii = Allergology and Immunology in Pediatrics*, 2021, Vol. 2, no. 65, pp. 11-18. (In Russ.)]
10. Шахова Н.В., Камалтынова Е.М., Кашинская Т.С. Распространенность бронхиальной астмы и аллергических заболеваний среди детей // Аллергология и иммунология в педиатрии, 2022. Т. 2, № 65. С. 5-12. [Shakhova N.V., Kashinskaya T.S., Kamaltynova E.M. Prevalence of bronchial asthma and allergic diseases among children. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii = Allergology and Immunology in Pediatrics*, 2022, Vol. 2, no. 65, pp. 5-12. (In Russ.)]
11. Шахова Н.В., Камалтынова Е.М., Лобанов Ю.Ф., Ардатова Т.С. Аллергический ринит у детей дошкольного возраста, проживающих в городских условиях Алтайского края: популяционное одномерное исследование // Вопросы современной педиатрии, 2018. Т. 17, № 3. С. 236-243. [Shakhova N.V., Kamaltynova E.M., Lobanov Yu.P., Ardatova T.S. Allergic rhinitis in pre-school children living in urban settings of the altai region: a population-based cross-sectional study. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*, 2018, Vol. 17, no. 3, pp. 236-243. (In Russ.)]
12. Asher M.I., Montefort S., Björkstén B., Lai C.K., Strachan D.P., Weiland S.K., Williams H.; ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*, 2006, Vol. 368, no. 9537, pp. 733-743.
13. Bousquet J., Anto J.M., Bachert C., Baiardini I., Bosnic-Anticevich S., Canonica G.W., Melén E., Palomares O., Scadding G.K., Togias A., Toppila-Salmi S. Allergic rhinitis. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 2020, Vol. 6, no. 1, 95. doi: 10.1016/j.jaci.2019.06.049.

14. Bousquet J., Schönemann H.J., Togias A., Bachert C., Erhola M., Hellings P.W., Klimek L., Pfaar O., Wallace D., Ansotegui I., Agache I., Bedbrook A., Bergmann K.-C., Bewick M., Bonninaud P., Bosnic-Anticevich S., Bossé I., Bouchard J., Boulet L.-P., Brozek J., Brusselle G., Calderon M.A., Canonica W.G., Caraballo L., Cardona V., Casale T., Cecchi L., Chu D.K., Costa E.M., Cruz A.A., Czarlewski W., D'Amato G., Devillier P., Dykewicz M., Ebisawa M., Fauquert J.-L., Fokkens W.J., Fonseca J.A., Fontaine J.-F., Gemicioglu B., van Wijk R.G., Haahtela T., Halken S., Ierodiakonou D., Iinuma T., Ivancevich J.-C., Jutel M., Kaidashev I., Khaitov M., Kalayci O., Tebbe J.K., Kowalski M.L., Kuna P., Kvedariene V., La Grutta S., Larenas-Linnemann D., Lau S., Laune D., Le L., Lieberman P., Lodrup Carlsen K.C., Lourenço O., Marien G., Carreiro-Martins P., Melén E., Menditto E., Neffen H., Mercier G., Mosques R., Mullol J., Muraro A., Namazova L., Novellino E., O'Hehir R., Okamoto Y., Ohta K., Park H.S., Panzner P., Passalacqua G., Pham-Thi N., Price D., Roberts G., Roche N., Rolland C., Rosario N., Ryan D., Samolinski B., Sanchez-Borges M., Scadding G.K., Shamji M.H., Sheikh A., Bom A.-M.T., Toppila-Salmi S., Tsiligianni I., Valentin-Rostan M., Valiulis A., Valovirta E., Ventura M.-T., Walker S., Wasserman S., Yorgancioglu A., Zuberbier T.; Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma Working Group. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2020, Vol. 145, no. 1, pp. 70-80.

15. D'Amato G., D'Amato M. Climate change, air pollution, pollen allergy and extreme atmospheric events. *Curr. Opin. Pediatr.*, 2023, Vol. 35, no. 3, pp. 356-361.

16. D'Amato G., Chong-Neto H.J., Monge Ortega O.P., Vitale C., Ansotegui I., Rosario N., Haahtela T., Galan C., Pawankar R., Murrieta-Aguttes M., Cecchi L., Bergmann C., Ridolo E., Ramon G., Gonzalez Diaz S., D'Amato M., Annesi-Maesano I. The effects of climate change on respiratory allergy and asthma induced by pollen and mold allergens. *Allergy*, 2020, Vol. 75, no. 9, pp. 2219-2228.

17. Dramburg S., Hilger C., Santos A.F., de las Vecillas L., Aalberse R.C., Acevedo N., Aglas L., Altmann F., Arruda K.L., Asero R., Ballmer-Weber B., Barber D., Beyer K., Biedermann T., Bilo M.B., Blank S., Bosshard P.P., Breiteneder H., Brough H.A., Bublin M., Campbell D., Caraballo L., Caubet J.C., Celi G., Chapman M.D., Chruszcz M., Custovic A., Czolk R., Davies J., Douladiris N., Eberlein B., Ebisawa M., Ehlers A., Eigenmann P., Gadermaier G., Giovannini M., Gomez F., Grohman R., Guillet C., Hafner C., Hamilton R.G., Hauser M., Hawranek T., Hoffmann H.J., Holzhauser T., Iizuka T., Jacquet A., Jakob T., Janssen-Weets B., Jappe U., Jutel M., Kalic T., Kamath S., Kespohl S., Kleine-Tebbe J., Knol E., Knulst A., Konradsen J.R., Korošec P., Kuehn A., Lack G., Le T.-M., Lopata A., Luengo O., Mäkelä M., Marra A.M., Mills C., Morisset M., Muraro A., Nowak-Węgrzyn A., Nugraha R., Ollert M., Palosuo K., Pastorello E.A., Patil S.U., Platts-Mills T., Pomés A., Poncet P., Potapova E., Poulsen L.K., Radauer C., Radulovic S., Raulf M., Rougé P., Sastre J., Sato S., Scala E., Schmid J.M., Schmid-Grendelmeier P., Schrama D., Sénéchal H., Traidl-Hoffmann C., Valverde-Monge M., van Hage M., van Ree R., Verhoeckx K., Vieths S., Wickman M., Zakzuk J., Matricardi P.M., Hoffmann-Sommergruber K. First published: 26 April 2023. EAACI Molecular Allergology User's Guide 2.0. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2023, Vol. 34, Suppl. 28, e13854. doi: 10.1111/pai.13854.

18. Kumar S., Jeong Y., Ashraf M.U., Bae Y.S. Dendritic cell-mediated Th2 immunity and immune disorders. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, Vol. 20, no. 9, 2159. doi: 10.3390/ijms20092159.

19. Licari A., Magri P., de Silvestri A., Giannetti A., Indolfi C., Mori F., Marseglia G.L., Peroni D. Epidemiology of allergic rhinitis in children: a systematic review and meta-analysis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2023, Vol. 11, no. 8, pp. 2547-2556.

20. Loo E.X.L., Liew T.M., Yap G.C., Wong L.S.Y., Shek L.P., Goh A., van Bever H.P.S., Teoh O.H., Yap F., Tan K.H., Thomas B., Ramamurthy M.B., Goh D.Y.T., Eriksson J.G., Chong Y.S., Godfrey K.M., Lee B.W., Tham E.H. Trajectories of early-onset rhinitis in the Singapore GUSTO mother-offspring cohort. *Clin. Exp. Allergy*, 2021, Vol. 51, no. 3, pp. 419-429.

21. Minami T., Fukutomi Y., Inada R., Tsuda M., Sekiya K., Miyazaki M., Tsuji F., Taniguchi M. Regional differences in the prevalence of sensitization to environmental allergens: Analysis on IgE antibody testing conducted at major clinical testing laboratories throughout Japan from 2002 to 2011. *Allergol. Int.*, 2019, Vol. 8, no. 4, pp. 440-449.

22. Shamji M.H., Sharif H., Layhadi J.A., Zhu R., Kishore U., Renz H. Diverse immune mechanisms of allergen immunotherapy for allergic rhinitis with and without asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2022, Vol. 149, no. 3, pp. 791-801.

Авторы:

Андропова Е.В. — соискатель кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Екатеринбург; врач — аллерголог-иммунолог Медицинского центра «Семейный доктор», г. Магнитогорск, Россия

Лепешкова Т.С. — д.м.н., врач — аллерголог-иммунолог, доцент кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Екатеринбург, Россия

Authors:

Andronova E.V., Applicant, Department of Polyclinic Pediatrics, Ural State Medical University, Yekaterinburg; Allergologist-immunologist, LLC "Semeiny Doctor", Magnitogorsk, Russian Federation

Lepeshkova T.S., PhD, MD (Medicine), Allergist-Immunologist, Associate Professor, Department of Polyclinic Pediatrics, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Поступила 13.08.2025

Отправлена на доработку 14.08.2025

Принята к печати 21.09.2025

Received 13.08.2025

Revision received 14.08.2025

Accepted 21.09.2025

МИКРОБНАЯ КОЛОНИЗАЦИЯ КОЖИ У ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ: ВЗАИМОСВЯЗЬ С ИММУНОЛОГИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ТЯЖЕСТЬЮ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Носырева К.К.^{1,2}, Елисютина О.Г.^{1,3}, Смольников Е.В.^{1,3}, Шуть Д.П.^{1,2},
Феденко Е.С.^{1,3}, Болдырева М.Н.^{1,2}

¹ ФГБУ «Государственный научный центр "Институт иммунологии" Федерального медико-биологического агентства», Москва, Россия

² ООО «ДНК-ТЕХНОЛОГИЯ ТС», Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования РФ, Москва, Россия

Резюме. Атопический дерматит (АтД) хроническое воспалительное заболевание кожи, характеризующееся нарушением эпидермального барьера, иммунной дисрегуляцией и изменением микробного биоценоза. В последние десятилетия наблюдается устойчивый рост его распространенности, что делает АтД одной из наиболее актуальных проблем дерматологии. Целью настоящего исследования явилась комплексная оценка бактериальной обсемененности кожи у пациентов с АтД с использованием количественной ПЦР в реальном времени и анализ ее взаимосвязи с клиническими проявлениями заболевания. В проспективное исследование были включены 110 пациентов с АтД и 86 условно-здоровых лиц. Тяжесть заболевания оценивалась по шкале SCORAD, проводилось определение уровня общего IgE и клинического анализа крови, а количественная оценка микробиоты кожи выполнялась методом ПЦР-РВ. Результаты выявили значимое увеличение бактериальной нагрузки в группе АтД по сравнению с контролем: общая бактериальная масса была выше в 32 раза, а *Staphylococcus* spp. и *Staphylococcus aureus* – в 100 раз. Концентрация *Streptococcus* spp. значимо не отличалась. Обнаружена сильная положительная корреляция между индексом SCORAD, уровнем общего IgE, абсолютным числом эозинофилов и количеством ОБМ, *Staphylococcus* spp. и *S. aureus*, в то время как для *Streptococcus* spp. выявлена слабая отрицательная корреляция. У пациентов с тяжелым течением АтД уровень IgE был достоверно выше. Полученные данные подтверждают центральную роль *S. aureus* и микробного дисбиоза в патогенезе АтД. Установленные пороговые значения бактериальной нагрузки (ОБМ > 5,0 lg копий/мл, *S. aureus* > 4,0 lg копий/мл) могут служить объективными критериями для назначения таргетной антимикробной терапии.

Ключевые слова: атопический дерматит, бактериальные инфекции, ПЦР-РВ, молекулярная диагностика, *S. aureus*, тяжесть АтД

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
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, Е.В. Смольников, Д.П. Шуть, Е.С. Феденко, М.Н. Болдырева «Микробная колонизация кожи у пациентов с атопическим дерматитом: взаимосвязь с иммунологическими параметрами и клинической тяжестью заболевания» // Медицинская иммунология, 2026. Т. 28, № 2. С. 385-394.
doi: 10.15789/1563-0625-MSC-3296

© Носырева К.К. и соавт., 2026
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

K.K. Nosyreva, O.G. Elisyutina, E.V. Smolnikov, D.P. Shut, E.S. Fedenko, M.N. Boldyreva "Microbial skin colonization in patients with atopic dermatitis: Association with immunological parameters and clinical disease severity", *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2026, Vol. 28, no. 2, pp. 385-394.
doi: 10.15789/1563-0625-MSC-3296

© Nosyreva K.K. et al., 2026
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-MSC-3296

MICROBIAL SKIN COLONIZATION IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS: ASSOCIATION WITH IMMUNOLOGICAL PARAMETERS AND CLINICAL DISEASE SEVERITY

Nosyreva K.K.^{a, b}, Elisyutina O.G.^{a, c}, Smolnikov E.V.^{a, c}, Shut D.P.^{a, b}, Fedenko E.S.^{a, c}, Boldyreva M.N.^{a, b}

^a National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russian Federation

^b LLC "DNA Technology TS", Moscow, Russian Federation

^c P. Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

Abstract. Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disease characterized by impaired epidermal barrier function, immune dysregulation, and altered microbial ecology. Over recent decades, there has been a steady increase in its prevalence, making AD one of the most pressing issues in dermatology. The aim of this study was to comprehensively assess bacterial skin colonization in patients with AD using real-time quantitative PCR and to analyze its relationship with clinical and immunological parameters of the disease. A prospective study included 110 patients with AD and 86 apparently healthy individuals. The disease severity was assessed using the SCORAD index; total IgE levels and complete blood count were measured, and quantification of skin microbiota was performed by real-time PCR. The results revealed a significant increase in bacterial load in the AD group compared to controls: total bacterial mass was 32 times higher, while *Staphylococcus* spp. and *Staphylococcus aureus* were 100 times higher. The concentration of *Streptococcus* spp. did not differ significantly. A strong positive correlation was found between the SCORAD index, total IgE level, absolute eosinophil count, and the quantity of total bacterial mass, *Staphylococcus* spp., and *S. aureus*, whereas a weak negative correlation was observed for *Streptococcus* spp. Patients with severe AD had significantly higher IgE levels. The obtained data confirm the central role of *S. aureus* and microbial dysbiosis in AD pathogenesis. The established threshold values of bacterial load (total bacterial mass > 5.0 log copies/mL, *S. aureus* > 4.0 log copies/mL) may serve as objective criteria for prescribing targeted antimicrobial therapy.

Keywords: atopic dermatitis, bacterial infections, RT-PCR, molecular diagnostics, *S. aureus*, severity of AD

Введение

Атопический дерматит (АтД) представляет собой хроническое воспалительное заболевание кожи, характеризующееся нарушением эпидермального барьера, иммунной дисрегуляцией и изменением микробного биоценоза кожных покровов [6, 26]. В последние десятилетия наблюдается устойчивый рост распространенности АтД, что делает его одной из наиболее актуальных проблем современной дерматологии [23]. АтД является одним из наиболее частых заболеваний кожи, распространенность которого достигает до 20% среди детей и до 10% среди взрослых. Манифестация кожного процесса в 50% случаев происходит на первом году жизни и в 85% – до пятилетнего возраста, и может быть предвестником развития других аллергических заболеваний: аллергического ринита, бронхиальной астмы и пищевой аллергии [19, 25]. Клинические проявления АтД разнообразны и могут меняться с течением времени в зависимости от возраста пациента, а также продолжительности течения за-

болевания [8, 19]. Острая фаза АтД характеризуется яркой эритемой и отеком, тогда как в период хронической фазы клиническая картина представлена участками выраженного ксероза, лихенификации [8].

Значимую роль в развитии АтД играет взаимодействие внутренних и внешних этиологических факторов. Среди них выделяют воздействие факторов окружающей среды, отягощенный семейный анамнез в отношении атопических заболеваний (атопический дерматит, бронхиальная астма и аллергический ринит), дефекты эпидермального барьера, дисбаланс микробиома кожи, дисрегуляцию врожденного и адаптивного иммунитета, а также различные эпигенетические механизмы регуляции экспрессии генов [9, 22, 26].

Центральное место в патогенезе АтД занимает воспалительный процесс в коже, характеризующийся активацией клеток Лангерганса, дендритных и врожденных лимфоидных клеток. В результате дефекта эпидермального барьера цитокиновый профиль смещается в сторону Th2-опосредованного иммунного ответа, что ведет к

подавлению Th1-опосредованного противоинфекционного иммунного ответа, тем самым способствуя колонизации кожи *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), различными видами грибов рода *Malassezia* и вирусами [4, 15, 24]. Одним из ключевых аспектов патогенеза АтД является изменение микробиома кожи, в частности повышенная колонизация *Staphylococcus aureus* [21]. Так, исследования Leyden J.J. и соавт. (1974) впервые продемонстрировали, что количество *S. aureus* на коже пациентов с АтД может превышать таковое у здоровых лиц в 100-1000 раз [20]. Эта фундаментальная работа положила начало активному изучению роли бактериальной обсемененности в патогенезе заболевания.

Современные исследования показывают, что *S. aureus* не просто колонизирует кожу пациентов с АтД, но и активно участвует в поддержании воспалительного процесса через продукцию энтеротоксинов, суперантигенов и других факторов вирулентности. Экзотоксины *S. aureus* (SEA, SEB) способны индуцировать активацию Т-лимфоцитов, усиливать Th2-иммунный ответ и стимулировать продукцию IgE, тем самым усугубляя течение заболевания [7, 18]. Важным аспектом является взаимодействие между различными компонентами микробиома кожи. Дисбаланс в микробном сообществе кожи при АтД характеризуется не только увеличением численности *S. aureus*, но и снижением общего бактериального разнообразия [11, 14].

Традиционные методы микробиологической диагностики, основанные на культуральных исследованиях, обладают ограниченной чувствительностью и не позволяют оценить полный спектр микробных сообществ [12, 16]. Современные молекулярно-генетические методы, в частности количественная ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ), предоставляют новые возможности для более точной оценки бактериальной нагрузки и изучения особенностей микробиома при АтД [2].

Несмотря на значительный прогресс в понимании роли микробного фактора в патогенезе АтД, многие аспекты остаются недостаточно изученными. Мало данных о корреляции между уровнем бактериальной обсемененности, клинической тяжестью заболевания и иммунологическими параметрами АтД.

Целью настоящего исследования явилась комплексная оценка бактериальной обсемененности кожи у пациентов с атопическим дерматитом с использованием современных молекулярно-генетических методов и анализ ее взаимосвязи с клинико-иммунологическими параметрами заболевания.

Материалы и методы

В рамках настоящего исследования было проведено проспективное не рандомизированное исследование, в ходе которого были сформированы две группы наблюдения: основная группа, включающая пациентов с подтвержденным диагнозом атопического дерматита ($n = 110$), и контрольная группа сравнения ($n = 86$), состоящая из условно-здоровых лиц. Возрастной диапазон участников обеих групп составил от 18 до 75 лет. Формирование клинической выборки пациентов с АтД осуществлялось на базе ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России. Все участники исследования подписали информированное добровольное согласие. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России (протокол № 7 от 07.08.2024 года). Для обеспечения репрезентативности выборки применялся метод сплошного включения пациентов, соответствующих критериям исследования, в период с августа 2024 по июнь 2025 года. Клинико-лабораторное обследование включало оценку тяжести заболевания по шкале SCORAD [17], определение уровня общего и специфических IgE, а также забор кожных соскобов для последующего молекулярно-генетического анализа (ПЦР-РВ). Забор материала у пациентов основной группы проводился в период обострения заболевания до начала терапии.

Критерии включения в основную группу «АтД» предусматривали наличие установленного диагноза АтД различной степени тяжести [1]. Критерии исключения составляли наличие системных иммуносупрессивных заболеваний, а также прием системных глюкокортикостероидов или антимикробных препаратов в течение 1 месяца, предшествующего включению в исследование. Для группы сравнения критерии включения предусматривали отсутствие хронических дерматологических заболеваний и аллергопатологии в анамнезе. Учитывая выраженную гетерогенность локализации кожных поражений у пациентов с АтД, которая включала различные анатомические зоны (плечи, кисти, голени, спина, грудь, лицо, волосистая часть головы, паховая область), для обеспечения максимальной корректности сравнительного анализа группа «Здоровые» была сформирована с учетом физиологических особенностей различных участков кожи: участки с физиологически сниженной сальной секрецией ($n = 43$); участки с повышенной сальностью ($n = 43$).

ПЦР-РВ

Забор клинического материала осуществляли методом кожных соскобов с использованием

стерильных одноразовых скальпелей Certus № 10 (Китай). Полученные образцы помещали в стерильные микроцентрифужные пробирки типа Эппендорф. Выделение тотальной ДНК проводили с использованием набора «ПРОБА-НК» (ООО «ДНК-Технология», Россия) в соответствии с инструкцией производителя.

Молекулярно-генетическое исследование микробиоты проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ). Для амплификации использовали специфичные олигонуклеотидные праймеры и флуоресцентно меченные TaqMan-зонды, разработанные для детекции и количественной оценки следующих таксонов бактерий: общая бактериальная масса (универсальный маркер на основе консервативного участка гена 16S рРНК), *Staphylococcus* spp. (ген *tuf*), *Staphylococcus aureus* (ген *nuc*), *Streptococcus* spp. (ген *tuf*), *Streptococcus pyogenes* (ген *speB*), *Pseudomonas aeruginosa* (ген *oprL*).

Амплификацию проводили на амплификаторе «ДТпрайм 5М1» (НПО «ДНК-Технология», Россия) со следующим профилем температурных циклов: предварительная инкубация при 80 °С в течение 30 с (активация ДНК-полимеразы); начальная денатурация при 94 °С в течение 90 с; 5 циклов денатурации при 94 °С (30 с) и отжига при 64 °С (15 с) с детекцией флуоресцентного сигнала; 45 циклов денатурации при 94 °С (10 с) и отжига при 64 °С (15 с) с детекцией сигнала; финальное охлаждение при 94 °С в течение 5 с. Общее число циклов амплификации составило 50. Детекцию флуоресцентного сигнала проводили на стадии отжига праймеров (64 °С).

Количественную оценку проводили методом построения калибровочных кривых с использованием серийных разведений стандартных образцов ДНК с известной концентрацией. Полученные значения выражали в десятичных логарифмах количества копий ДНК на миллилитр (lg копий/мл).

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Python 3.9 с применением библиотек SciPy, StatsModels и Pandas. Проверка распределения количественных переменных на нормальность осуществлялась с помощью критерия Шапиро–Уилка. В связи с отклонением большинства показателей от нормального распределения, для сравнения независимых групп применялся непараметрический критерий Манна–Уитни (или U-тест). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводился с вычислением коэффициента корреляции Спирмена. Различия между рандомизиро-

ванными группами оценивались с помощью методов описательной статистики (Me ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$)).

Результаты

Количественный анализ бактериальной обсемененности выявил значимые различия между группой «Здоровые» и группой «АтД». Общая бактериальная масса (ОБМ) в группе здоровых лиц составила 3,7 lg копий/мл (3,1; 4,3), в то время как в группе пациентов с АтД данный показатель был достоверно выше – 5,2 lg копий/мл (4,3; 6,2) ($p < 0,001$), что соответствует 32-кратному увеличению абсолютного количества бактерий. Аналогичная динамика наблюдалась для *Staphylococcus* spp.: медианное значение в контрольной группе – 2,9 lg копий/мл (2,4; 3,5), в группе АтД – 4,9 lg копий/мл (4,1; 5,6) ($p < 0,001$), что отражает 100-кратное увеличение концентрации. Наиболее выраженные различия были зарегистрированы для *Staphylococcus aureus*: в группе здоровых лиц концентрация составила 2,1 lg копий/мл (2,0; 2,5), тогда как у пациентов с АтД данный показатель достигал 4,1 lg копий/мл (3,4; 5,0) ($p < 0,001$), что соответствует 100-кратному увеличению бактериальной нагрузки. В отличие от стафилококков, концентрация *Streptococcus* spp. не имела статистически значимых различий между группами: в контрольной группе – 2,8 lg копий/мл (2,1; 3,3), в группе АтД – 3,1 lg копий/мл (2,8; 3,6) ($p = 0,132$), что эквивалентно всего 2-кратному увеличению (табл. 1). ДНК *Streptococcus pyogenes* не была обнаружена ни в одной исследуемой группе. Показатели *Streptococcus pyogenes* и *Pseudomonas aeruginosa* не представлены в сводной таблице из-за недостаточной выборки, что делает статистический анализ между группами недостаточно репрезентативным.

Анализ иммунологических показателей в зависимости от тяжести АтД, оцененной по шкале SCORAD, выявил ряд статистически значимых закономерностей. У пациентов с тяжелым течением АтД ($n = 58$) медианный уровень общего IgE был достоверно выше и составлял 731 (236; 2531) МЕ/мл, в то время как в группах с легким ($n = 15$) и среднетяжелым ($n = 37$) течением заболевания этот показатель был значимо ниже – 119 (39; 221) МЕ/мл и 104,5 (28; 357) МЕ/мл соответственно. Аналогичная положительная динамика наблюдалась в абсолютном количестве эозинофилов: их медианный уровень прогрессивно увеличивался с 0,17 (0,10; 0,20) $\times 10^9$ /л в группе с легким течением до 0,25 (0,12; 0,42) $\times 10^9$ /л при средней тяжести и достигал 0,47 (0,18; 0,81) $\times 10^9$ /л у пациентов с тяжелым АтД (табл. 2). Значения остальных изученных иммунологических и биохимических показателей (СОЭ, количество лей-

ТАБЛИЦА 1. СРАВНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ОБСЕМЕНЕННОСТИ

TABLE 1. COMPARISON OF BACTERIAL COLONIZATION LEVELS

Показатель Parameter	Группа «Здоровые» Group "Healthy" Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	Группа «АтД» Group "AD" Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	p-value
ОБМ, Ig (копий/мл) TBM, Ig (copies/mL)	3,7 (3,1-4,3)	5,2 (4,3-6,2)	< 0,001
<i>Staphylococcus</i> spp., Ig (копий/мл) Ig (copies/mL)	2,9 (2,4-3,5)	4,9 (4,1-5,6)	< 0,001
<i>Staphylococcus aureus</i> , Ig (копий/мл) Ig (copies/mL)	2,1 (2,0-2,5)	4,1 (3,4-5,0)	< 0,001
<i>Streptococcus</i> spp., Ig (копий/мл) Ig (copies/mL)	2,8 (2,1-3,3)	3,1 (2,8-3,6)	0,132

коцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и др.) статистически значимо не отличались между группами с разной степенью тяжести атопического дерматита.

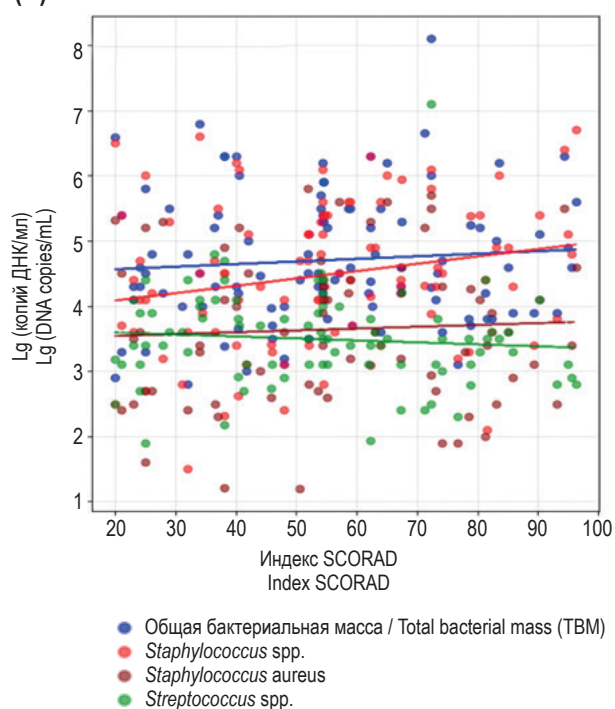
При количественном анализе ОБМ, *Staphylococcus* spp. и *Staphylococcus aureus* мы обнаружили статистически значимую ($p < 0,01$) положительную зависимость между индексом SCORAD и уровнем бактериальной обсемененности кожи у пациентов с АтД. (рис. 1) Так, при тяжелом течении атопического дерматита опре-

деляемая концентрация ОБМ превышала показатели легкой формы в 400 раз, а *S. aureus* в 250 раз.

Также с помощью анализа корреляционных взаимосвязей мы выявили статистически значимые положительные ассоциации между тяжестью атопического дерматита (индекс SCORAD) и ключевыми иммунологическими и микробиологическими параметрами.

Была обнаружена сильная положительная корреляция между уровнем общего IgE и индексом SCORAD ($p < 0,001$), что подтверждает его

А (A)



Б (B)

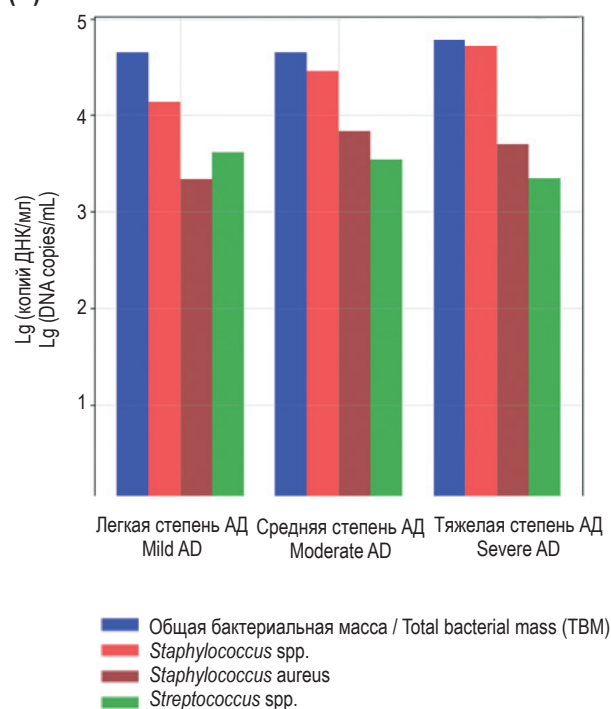


Рисунок 1. А – зависимость бактериальной обсемененности от тяжести АтД; Б – средняя бактериальная обсемененность по группам тяжести АтД

Figure 1. A, relationship between bacterial load and severity of AD; B, mean bacterial load by AD severity group

ТАБЛИЦА 2. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ АД

TABLE 2. IMMUNOLOGICAL PARAMETERS DEPENDING ON THE SEVERITY OF AD

Показатель Parameter	Единица измерения Unit of Measure	Легкая степень Mild AD (SCORAD < 25)	Средняя степень Moderate AD (SCORAD 25-50)	Тяжелая степень Severe AD (SCORAD > 50)
Возраст Age	Лет Years	21,0 (13,0-29,0)	29,0 (19,0-41,0)	32,5 (21,0-45,0)
SCORAD Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	Индекс Index	23,0 (21,0-24,0)	40,4 (34,0-46,0)	67,2 (54,5-78,8)
СОЭ ESR Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	мм/ч mm/h	2,0 (2,0-3,0)	3,0 (2,0; 5,0)	5,0 (2,0; 9,0)
Эритроциты Red Blood Cells (RBC) Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	10 ¹² /л 10 ¹² /L	4,50 (4,12-5,20)	4,32 (4,12-4,74)	4,46 (4,12-4,92)
Тромбоциты Platelets Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	10 ⁹ /л 10 ⁹ /L	227,0 (186,0-303,0)	262,0 (223,0-303,0)	267,0 (223,0-314,0)
Лейкоциты White Blood Cells (WBC) Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	10 ⁹ /л 10 ⁹ /L	6,00 (5,40-7,10)	6,40 (5,55-7,20)	6,70 (5,30-8,10)
Эозинофилы Eosinophils Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	10 ⁹ /л 10 ⁹ /L	0,17 (0,10-0,20)	0,25 (0,12-0,42)	0,47 (0,18-0,81)
Базофилы Basophils Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	10 ⁹ /л 10 ⁹ /L	0,04 (0,02-0,05)	0,05 (0,03-0,08)	0,05 (0,02-0,09)
Нейтрофилы Neutrophils Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	10 ⁹ /л 10 ⁹ /L	3,50 (2,70-4,30)	3,60 (2,70-4,30)	3,80 (2,70-5,20)
Моноциты Monocytes Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	10 ⁹ /л 10 ⁹ /L	0,56 (0,42-0,60)	0,54 (0,45-0,60)	0,56 (0,45-0,63)
Лимфоциты Lymphocytes Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	10 ⁹ /л 10 ⁹ /L	1,74 (1,38-2,00)	1,91 (1,57-2,37)	1,72 (1,41-2,09)
IgE общий Total IgE Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	МЕ/мл IU/mL	119,0 (39,0-221,0)	104,5 (28,0-357,0)	731,0 (236,0-2531,0)

роль как ключевого иммунологического маркера тяжести заболевания.

Количественный анализ ДНК продемонстрировал достоверные корреляции между тяжестью АД и количеством основных бактериальных таксонов на коже для ОБМ ($p < 0,001$), *Staphylococcus* spp. ($p < 0,001$) и *Staphylococcus aureus* ($p < 0,001$). Однако для *Streptococcus* spp. была выявлена отрицательная корреляция (рис. 2).

Обсуждение

Проведенное сравнительное исследование выявило фундаментальные различия в количе-

ственных показателях микробного сообщества кожи у пациентов с атопическим дерматитом по сравнению со здоровыми лицами. Полученные данные демонстрируют не просто количественное увеличение бактериальной нагрузки, но и качественное изменение микробиома, характеризующееся выраженным доминированием *Staphylococcus aureus*.

Особого внимания заслуживает выявленная 100-кратная разница в концентрации *S. aureus* между 2 сравниваемыми группами «Здоровые» и «АтД», что согласуется с современными представлениями о ключевой роли этого патогена в патогенезе АтД. Важным аспектом является из-

бирательный характер дисбиоза — в то время как стафилококковая нагрузка увеличивается на 2 порядка, концентрация *Streptococcus* spp. остается практически неизменной. Это подтверждает гипотезу о специфическом характере микробного дисбаланса при АД, а не о генерализованном увеличении бактериальной обсемененности.

Выявленные количественные параметры бактериальной нагрузки могут служить объективными биомаркером тяжести заболевания и мишенью для терапевтического вмешательства. В частности, пороговое значение *S. aureus* > 4,0 lg копий/мл может рассматриваться как критерий для назначения антистафилококковой терапии для пациентов с АД.

Результаты исследования демонстрируют четкие патогенетические закономерности атопического дерматита. Выявлена выраженная корреляция между тяжестью заболевания по шкале SCORAD и уровнем IgE, что подтверждает ключевую роль Th2-опосредованного иммунного ответа в патогенезе заболевания. Установлено, что бактериальная обсемененность кожи (ОБМ) преимущественно определяется стафилококковой флорой (*Staphylococcus* spp. — *S. aureus*), что подчеркивает значение микробного дисбиоза в поддержании воспалительного процесса. Однако нельзя считать всех пациентов с АД идентичными с точки зрения микробного профиля. Требуется индивидуальная оценка микробиома для выбора таргетной-терапии (например, антистафилококковой или противогрибковой). Так, пациенты с высоким уровнем *S. aureus* могут лучше отвечать на антибиотики, в то время как при доминировании грибов оправдано применение антимикотиков [3, 4, 5, 13]. Высокая вариабельность соотношения *S. aureus* к общей бактериальной массе демонстрирует широкий разброс значений, что указывает на значительные межиндивидуальные различия в микробном составе кожи у пациентов с атопическим дерматитом. Отсутствие выраженной линейной зависимости между долей *S. aureus* и тяжестью заболевания по шкале SCORAD подчеркивает, что относительная численность данного патогена не является главным предиктором клинической тяжести. При этом наблюдается концентрация большинства значений в диапазоне 40-80 баллов по SCORAD при доле *S. aureus* 50-80%, что свидетельствует о сохранении определенных закономерностей микробного дисбиоза в условиях высокой вариабельности. При прогрессировании заболевания происходит пропорциональное увеличение как общей бактериальной массы, так и абсолютного количества *S. aureus*, в то время как их относительное соотношение может оставаться стабильным. Это подчеркивает важность количе-



Рисунок 2. Корреляционная матрица показателей у пациентов с АД

Примечание. Красный цвет – сильная положительная корреляция (близко к +1); белый/светлый цвет – слабая или отсутствующая корреляция (близко к 0); синий цвет – сильная отрицательная корреляция (близко к -1).

Figure 2. Correlation matrix of parameters in patients with AD
Note. Red color indicates a strong positive correlation (close to +1); white/light color indicates a weak or absent correlation (close to 0); blue color indicates a strong negative correlation (close to -1).

ственных, а не относительных оценок бактериальной нагрузки для объективного мониторинга микробного дисбиоза при атопическом дерматите. С точки зрения прогнозирования, высокая абсолютная концентрация *S. aureus* служит достоверным маркером тяжелого течения заболевания, даже если относительная доля этого микроорганизма невелика.

Одновременно отмечаются сопутствующие повышения уровня IgE и эозинофилия, что подтверждает аллергическую природу воспаления и системный характер иммунологических нарушений. В отличие от локальных маркеров, системные показатели воспаления (СОЭ, лейкоциты) слабо коррелируют с активностью заболевания, что свидетельствует о преимущественно локальном характере воспалительного процесса при атопическом дерматите. Тяжелые формы атопического дерматита с развитием гипериммунного ответа, характеризующиеся экстремально высокими уровнями общего IgE (нередко превышающими 10 000 МЕ/мл), достоверно чаще формируются у взрослых пациентов. Эта закономерность, по-видимому, обусловлена сово-

купностью факторов, связанных с длительностью и персистенцией заболевания. Длительное антигенное воздействие на иммунную систему при хроническом течении АД приводит к прогрессирующей сенсибилизации и поликлональной активации В-лимфоцитов, что проявляется в неконтролируемой гиперпродукции IgE. Персистенция воспаления в коже поддерживает постоянную стимуляцию Th2-иммунного ответа с повышенной выработкой интерлейкинов IL-4 и IL-13, которые являются ключевыми цитокинами, индуцирующими переключение изотипа иммуноглобулинов на синтез IgE. Кроме того, с возрастом происходит накопление сенсибилизации к новым аллергенам, что дополнительно усугубляет иммунологическую дисрегуляцию.

Полученные данные полностью соответствуют современной картине патогенеза атопического дерматита, в основе которой лежит триада взаимосвязанных нарушений: дисфункция эпидермального барьера, Th2-поляризованный иммунный ответ с гиперпродукцией IgE и колонизация кожи *S. aureus*, создающие порочный круг хронического воспаления [10].

В отличие от *Staphylococcus* spp., обсемененность *Streptococcus* spp. демонстрирует обратную зависимость от тяжести патологического процесса. Наличие умеренной отрицательной корреляции с уровнем IgE и слабой отрицательной тенденции с индексом SCORAD позволяет предположить, что *Streptococcus* spp. может не играть значимой патогенной роли в обострении атопи-

ческого дерматита и, возможно, даже ассоциирован с менее выраженным иммунным ответом и более легким течением заболевания по сравнению с *Staphylococcus aureus*.

Заключение

Полученные результаты подчеркивают необходимость использования количественных молекулярно-генетических методов для объективной оценки микробного дисбиоза при АД. Выявленные пороговые значения бактериальной нагрузки (ОБМ > 5.0 Ig копий/мл, *S. aureus* > 4.0 Ig копий/мл) могут служить объективными критериями для назначения антимикробной терапии. Дальнейшие исследования в этом направлении позволят разработать персонализированные подходы к коррекции микробиомных нарушений у пациентов с атопическим дерматитом. Особенно важно отметить, что традиционные культуральные методы не позволяют адекватно оценить выявленные количественные различия, что подчеркивает преимущества молекулярно-генетических методов диагностики в ведении пациентов с АД.

Перспективным направлением дальнейших исследований представляется изучение взаимосвязи между количественными показателями бактериальной нагрузки и экспрессией генов, связанных с барьерной функцией кожи и иммунным ответом, что может способствовать разработке персонализированных подходов к терапии АД.

Список литературы / References

1. Атопический дерматит: клинические рекомендации [Электронный ресурс]. М., 2023. 119 с. Режим доступа: https://raaci.ru/dat/pdf/project_AtD.pdf. [Atopic dermatitis: Clinical guidelines [Electronic resource]. Moscow, 2023. 119 p. Available at: https://raaci.ru/dat/pdf/project_AtD.pdf].
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. Соколова Т.В., Сафонова Л.А., Кливитская Н.А. Ошибки в тактике лечения больных атопическим дерматитом, ассоциированным с условно-патогенной дрожжевой микрофлорой (случаи из практики) // Клиническая дерматология и венерология, 2016. Т. 15, № 2. С. 59-71. [Sokolova T.V., Safonova L.A., Klivitskaya N.A. Medical mistakes in tactics of management of patients with atopic dermatitis associated with opportunistic yeast microflora infection. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*, 2016. Vol. 15, no. 2, pp. 59-71. (In Russ.)]
4. 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.)]
5. Arzumanyan V.G., Magarshak O.O., Semenov B.F. Yeast fungi in patients with allergic diseases: species variety and sensitivity to antifungal drugs. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2000, Vol. 129, no. 6, pp. 601-604.
6. Bieber T. Atopic dermatitis. *N. Engl. J. Med.*, 2008, Vol. 358, no. 14, pp. 1483-1494.

7. Bunikowski R., Mielke M.E., Skarabis H., Worm M., Anagnostopoulos I., Kolde G., Wahn U., Renz H. Evidence for a disease-promoting effect of Staphylococcus aureus-derived exotoxins in atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2000, Vol. 105, no. 4, pp. 814-819.
8. Criado P.R., Miot H.A., Bueno-Filho R., Ianhez M., Criado R.F.J., de Castro C.C.S. Update on the pathogenesis of atopic dermatitis. *An. Bras. Dermatol.*, 2024, Vol. 99, no. 6, pp. 895-915.
9. 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.
10. Edslev S.M., Agner T., Andersen P.S. Skin Microbiome in Atopic Dermatitis. *Acta Dermato-Venereologica*, 2020, Vol. 100, no. 12, adv00164. doi: 10.2340/00015555-3514.
11. Elizalde-Jiménez I.G., Ruiz-Hernández F.G., Carmona-Cruz S.A. Global antimicrobial susceptibility patterns of staphylococcus aureus in atopic dermatitis. *JAMA Dermatol.*, 2024, Vol. 160, no. 11, pp. 1171-1181.
12. Grice E.A., Segre J.A. The skin microbiome. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2011, Vol. 9, no. 4, pp. 244-253.
13. Katoh N., Ohya Y., Ikeda M., Ebihara T., Katayama I. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2020. *Allergol. Int.*, 2020, Vol. 69, no. 3, pp. 356-369.
14. Kobayashi T., Glatz M., Horiuchi K., Kawasaki H., Akiyama H. Dysbiosis and Staphylococcus aureus colonization drives inflammation in atopic dermatitis. *Immunity*, 2015, Vol. 42, no. 4, pp. 756-766.
15. Kong H.H., Oh J., Deming C., Conlan S., Grice E.A., Beatson M.A., Nomicos E., Polley E.C., Komarow H.D.; NISC Comparative Sequence Program, Murray P.R., Turner M.L., Segre J.A. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res.*, 2012, Vol. 22, no. 5, pp. 850-859.
16. Kong H.H. Skin microbiome: genomics-based insights into the diversity and role of skin microbes. *Trends Mol. Med.*, 2011, Vol. 17, no. 6, pp. 320-328.
17. 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.
18. Langer K., Breuer K., Kapp A., Werfel T. Staphylococcus aureus-derived enterotoxins enhance house dust mite-induced patch test reactions in atopic dermatitis. *Exp. Dermatol.*, 2000, Vol. 16, no. 2, pp. 124-129.
19. Laughter M.R., Maymone M.B.C., Mashayekhi S., Arents B.W.M., Karimkhani C., Langan S.M., Dellavalle R.P., Flohr C. The global burden of atopic dermatitis: lessons from the Global Burden of Disease Study 1990–2017. *Br. J. Dermatol.*, 2020, Vol. 184, no. 2, pp. 304-309.
20. Leyden J.J., Marples R.R., Kligman A.M. Staphylococcus aureus in the lesions of atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.*, 1974, Vol. 90, no. 5, pp. 525-530.
21. Meylan P., Lang C., Mermoud S., Johannsen A., Norrenberg S., Hohl D., Vial Y., Prod'hom G., Greub G., Kyriiotou M., Christen-Zaech S. Skin Colonization by Staphylococcus aureus precedes the clinical diagnosis of atopic dermatitis in infancy. *J. Invest. Dermatol.*, 2017, Vol. 137, no. 12, pp. 2497-2504.
22. 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
23. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann. Nutr. Metab.*, 2015, Vol. 66, Suppl. 1, pp. 8-16.
24. Paller A.S., Kong H.H., Seed P., Naik S., Scharschmidt T.C., Gallo R.L., Luger T., Irvine A.D. The microbiome in patients with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2019, Vol. 143, no. 1, pp. 26-35.
25. Tao Z., Jinho Y., Min H.O., Zhu Z. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Immunol. Res.*, 2011, Vol. 3, no. 2, pp. 67-73.
26. Weidinger S., Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*, 2016, Vol. 387, no. 10023, pp. 1109-1122.

Авторы:

Носырева К.К. — старший научный сотрудник ООО «ДНК-Технология-ТС»; младший научный сотрудник ФГБУ «Государственный научный центр "Институт иммунологии" Федерального медико-биологического агентства», Москва, Россия

Елisyutina O.G. — д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения аллергологии и иммунопатологии кожи 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

Authors:

Nosyreva K.K., Leader Researcher, LLC "DNA TECHNOLOGY TS"; Junior Researcher, National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russian Federation

Elisyutina O.G., PhD, MD (Medicine), Leader Researcher, Department of Allergology and Immunopathology of the Skin, National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency; Head, Department of Immunology, P. Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

Смольников Е.В. — научный сотрудник отделения иммунопатологии взрослых 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

Шуть Д.П. — научный сотрудник ООО «ДНК-Технология-ТС»; аспирант ФГБУ «Государственный научный центр "Институт иммунологии" Федерального медико-биологического агентства», Москва, Россия

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

Болдырева М.Н. — д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела иммуногенетики ФГБУ «Государственный научный центр "Институт иммунологии" Федерального медико-биологического агентства», Москва, Россия

Smolnikov E.V., Researcher, Department of Skin Allergology and Immunopathology, National Research Center — Institute of Immunology, Federal Medical-Biological Agency; Senior Lecturer, Department of Immunology, P. Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

Shut D.P., Researcher LLC "DNA TECHNOLOGY TS"; PhD Student, National Research Center — Institute of Immunology, Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russian Federation

Fedenko E.S., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Skin Allergology and Immunopathology, National Research Center — Institute of Immunology, Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russian Federation

Boldyreva M.N., PhD, MD (Medicine), Leading Researcher, Department of Immunogenetics, National Research Center — Institute of Immunology, Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russian Federation

Поступила 16.09.2025

Отправлена на доработку 18.09.2025

Принята к печати 06.10.2025

Received 16.09.2025

Revision received 18.09.2025

Accepted 06.10.2025

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭПИДЕМИОЛОГО- ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С КОИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ/ХГС ИЗ ЧИСЛА ПОТРЕБИТЕЛЕЙ ИНЪЕКЦИОННЫХ НАРКОТИКОВ И ПАЦИЕНТОВ БЕЗ НАРКОТИЧЕСКОГО АНАМНЕЗА В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН

**Пакина З.А.¹, Ефремова К.А.¹, Курбанова А.А.², Перевозчикова А.И.²,
Кочеваткина К.С.³, Саматова А.Г.¹, Седуд Д.И.¹**

¹ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,
г. Казань, Республика Татарстан, Россия

² ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ,
г. Ижевск, Удмуртская Республика, Россия

³ ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,
г. Тверь, Россия

Резюме. Высокая распространенность коинфекции ВИЧ/ХГС среди потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) в Республике Татарстан определяет необходимость изучения влияния поведенческого фактора на иммунопатологию. Цель – провести сравнительный анализ иммунологических показателей у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ХГС из числа ПИН и пациентов без наркотического анамнеза. В одноцентровое сравнительное исследование включены 38 пациентов с коинфекцией ВИЧ/ХГС, употреблявших инъекционные наркотики, и 36 пациентов с ВИЧ/ХГС без наркотического анамнеза. Размер выборки рассчитан для достижения мощности 80% при уровне значимости $p < 0,05$. Проведена оценка субпопуляционного состава лимфоцитов и уровня циркулирующих иммунных комплексов. В группе ПИН выявлено достоверно более выраженное снижение уровня CD4⁺ лимфоцитов ($26,2 \pm 0,7\%$ vs $30,1 \pm 0,8\%$; $p < 0,001$) и абсолютного числа CD4⁺ клеток ($0,43 \pm 0,04$ vs $0,61 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,01$). Иммунорегуляторный индекс был значимо ниже в группе ПИН ($0,60 \pm 0,02$ vs $0,75 \pm 0,02$; $p < 0,001$). Уровень ЦИК был существенно выше в группе ПИН ($568,3 \pm 30,5$ vs $402,3 \pm 28,0$ у.е.; $p < 0,001$). На III клинической стадии ВИЧ-инфекции у ПИН отмечалось наибольшее снижение абсолютного числа лимфоцитов ($24,1 \pm 0,9\%$ vs $31,3 \pm 1,6\%$ на II стадии; $p < 0,001$).

Адрес для переписки:

Пакина Зоя Александровна
ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ
420012, Россия, г. Казань, Республика Татарстан,
ул. Бутлерова, 49.
Тел.: 8 (843) 236-78-20.
E-mail: zoya.pakina01@mail.ru

Address for correspondence:

Zoya A. Pakina
Kazan State Medical University
49 Butlerov St
Kazan, Republic of Tatarstan
420012 Russian Federation
Phone: +7 (843) 236-78-20.
E-mail: zoya.pakina01@mail.ru

Образец цитирования:

З.А. Пакина, К.А. Ефремова, А.А. Курбанова,
А.И. Перевозчикова, К.С. Кочеваткина, А.Г. Саматова,
Д.И. Седуд «Сравнительная эпидемиолого-
иммунологическая характеристика пациентов
с коинфекцией ВИЧ/ХГС из числа потребителей
инъекционных наркотиков и пациентов без
наркотического анамнеза в Республике Татарстан»
// Медицинская иммунология, 2026. Т. 28, № 2.
С. 395-404. doi: 10.15789/1563-0625-CEA-3301

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

For citation:

Z.A. Pakina, K.A. Efremova, A.A. Kurbanova,
A.I. Perevozchikova, K.S. Kochevatkina, A.G. Samatova,
D.I. Sedoud "Comparative epidemiological and immunological
characteristics of patients with HIV/HCV coinfection among
injection drug users, and patients without drug history in
Tatarstan", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya
Immunologiya, 2026, Vol. 28, no. 2, pp. 395-404.
doi: 10.15789/1563-0625-CEA-3301

© Pakina Z.A. et al., 2026
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-CEA-3301

Инъекционная наркомания является независимым фактором, усугубляющим иммунную дисфункцию при коинфекции ВИЧ/ХГС. Полученные данные обосновывают необходимость разработки дифференцированных подходов к мониторингу и лечению данной категории пациентов.

Ключевые слова: коинфекция, ВИЧ-инфекция, хронический гепатит С, иммунные маркеры, потребители инъекционных наркотиков, иммунодефицит

COMPARATIVE EPIDEMIOLOGICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH HIV/HCV COINFECTION AMONG INJECTION DRUG USERS, AND PATIENTS WITHOUT DRUG HISTORY IN TATARSTAN

Pakina Z.A.^a, Efremova K.A.^a, Kurbanova A.A.^b, Perevozchikova A.I.^b, Kochevatkina K.S.^c, Samatova A.G.^a, Sedoud D.I.^a

^a Kazan State Medical University, Republic of Tatarstan, Kazan, Republic of Tatarstan, Russian Federation

^b Izhevsk State Medical Academy, Udmurt Republic, Izhevsk, Udmurt Republic, Russian Federation

^c Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

Abstract. High prevalence of HIV/HCV coinfection among injection drug users (IDUs) in the Republic of Tatarstan requires studies on the influence of behavioral factors on immunopathology. Objective of our study was to conduct a comparative analysis of immunological parameters in IDUs with HIV/HCV coinfection and those without a history of drug use. This single-center comparative study included 38 patients with HIV/HCV coinfection who used injection drugs and 36 patients with HIV/HCV without a history of drug use. The sample size was calculated to achieve 80% power at a significance level of $p < 0.05$. Lymphocyte subpopulation profiles and circulating immune complex levels were assessed. In the IDU group, a more pronounced decrease in the level of CD4-lymphocytes ($26.2 \pm 0.7\%$ vs $30.1 \pm 0.8\%$; $p < 0.001$) and the absolute number of CD4⁺ cells (0.43 ± 0.04 vs $0.61 \pm 0.04 \times 10^9/L$, $p < 0.01$) was revealed. The immunoregulatory index was significantly lower in the IDU group (0.60 ± 0.02 vs 0.75 ± 0.02 , $p < 0.001$). The level of circulating immune complexes (CIC) was significantly higher in the IDU group (568.3 ± 30.5 vs 402.3 ± 28.0 arb.units, $p < 0.001$). In cases with clinical stage III of HIV infection, IDUs demonstrated the greatest reduction in absolute lymphocyte count ($24.1 \pm 0.9\%$ vs $31.3 \pm 1.6\%$ in stage II patients, $p < 0.001$). The injection drug usage is an independent factor exacerbating immune dysfunction in HIV/HCV co-infection. These findings support the need to develop differentiated approaches to monitoring and management of this cohort.

Keywords: monocytes, prostate cancer, single cell sequencing, transcriptome, tumor microenvironment, signal pathways

Введение

Высокая распространенность коинфекции ВИЧ-инфекции и хронического гепатита С (ХГС) среди потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) определяет медико-социальную значимость этой проблемы [1, 12, 15]. По данным на 2024 год, в Республике Татарстан зарегистрировано около 6800 случаев ВИЧ-инфекции, при этом примерно 1350 пациентов имеют коинфекцию ВИЧ/ХГС [4].

Несмотря на значительное количество исследований, посвященных иммунопатологии ВИЧ-инфекции и ХГС, остаются недостаточно

изученными особенности иммунного статуса у пациентов с коинфекцией в зависимости от статуса инъекционной наркомании [5, 7, 10]. В доступной литературе отсутствуют работы, направленные на дифференциацию вклада собственно инъекционной наркомании как независимого фактора в развитие иммунной дисфункции при коинфекции ВИЧ/ХГС в региональном аспекте.

Цель исследования – провести сравнительный анализ иммунологических показателей у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ХГС из числа потребителей инъекционных наркотиков и пациентов без наркотического анамнеза в Республике Татарстан.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое сравнительное исследование. Расчет размера выборки показал, что для достижения мощности 80% при уровне значимости $p < 0,05$ и ожидаемом эффекте 0,7 требуется не менее 35 человек в группе.

Критерии отбора

В исследование включены 74 пациента с коинфекцией ВИЧ/ХГС, находившиеся под наблюдением в ГАУЗ «Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД» Минздрава Республики Татарстан в период с января 2023 по декабрь 2023 года.

Критерии включения:

1. Верифицированный диагноз ВИЧ-инфекции.
2. Верифицированный диагноз хронического гепатита С.
3. Возраст от 18 до 50 лет.
4. Информированное согласие на участие.

Критерии исключения:

1. Острые оппортунистические инфекции.
2. Декомпенсированный цирроз печени.
3. Прием иммуносупрессивной терапии.
4. Аутоиммунные заболевания.

Пациенты были разделены на 2 группы: группа 1 (ПИН, $n = 38$) – с анамнезом инъекционной наркомании, группа 2 (не-ПИН, $n = 36$) – без наркотического анамнеза. Описание пациентов представлено в таблице 1. В целом исследуемые группы были сопоставимы ($p > 0,05$).

Этические аспекты

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Казанского государственного медицинского университета (протокол № 245 от 15.12.2022). От всех участников получено добровольное информированное согласие. В ходе исследования обеспечивалась полная конфиденциальность и анонимность данных: вся персональная информация пациентов (ФИО, адреса, паспортные данные) была заменена на уникальные цифровые коды. Доступ к кодировочной таблице имели только главный исследователь и ответственный за базу данных. Обработка и анализ проводились с использованием обезличенных данных. Все лабораторные образцы маркировались только с указанием номера случая и группы исследования.

Лабораторные методы

Иммунологическое исследование включало определение субпопуляционного состава лимфоцитов методом проточной цитометрии, уровней иммуноглобулинов классов А, М, G и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Концентрация ЦИК определялась методом преципитации в 3,75% растворе полиэтиленгликоля

(ПЭГ-6000) при инкубации в течение 60 минут при температуре 22°C.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета Statistica 6.0. Нормальность распределения проверялась критерием Шапиро–Уилка. Для сравнения групп использовался t-критерий Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Сравнительный анализ иммунологических показателей выявил значимые различия между группами ПИН и не-ПИН (табл. 2).

В группе ПИН наблюдалось достоверно более выраженное угнетение клеточного звена иммунитета. Особое клиническое значение имело снижение абсолютного количества $CD4^+$ лимфоцитов до $0,43 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$ по сравнению с $0,61 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$ в группе не-ПИН ($p < 0,01$), что свидетельствует о более глубоком Т-клеточном иммунодефиците. Одновременно отмечалось значимое снижение относительного количества $CD3^+$ и $CD4^+$ лимфоцитов, а также $CD16^+$ клеток (натуральных киллеров) при компенсаторном увеличении популяции $CD8^+$ и $CD20^+$ лимфоцитов. Иммунорегуляторный индекс ($CD4^+/CD8^+$) был достоверно ниже в группе ПИН ($0,60 \pm 0,02$ против $0,75 \pm 0,02$; $p < 0,001$), отражая выраженный дисбаланс в системе Т-клеточного иммунитета.

Параметры гуморального иммунитета (уровни IgA, IgM, IgG) статистически значимо не различались между группами. Однако уровень циркулирующих иммунных комплексов был существенно выше в группе ПИН, достигая $568,3 \pm 30,5$ у. е. против $402,3 \pm 28,0$ у. е. в группе не-ПИН ($p < 0,001$), что свидетельствует о более интенсивном иммуновоспалительном процессе.

Анализ динамики иммунологических показателей у пациентов группы ПИН в зависимости от клинической стадии ВИЧ-инфекции выявил прогрессирующее ухудшение состояния иммунной системы (табл. 3).

Наиболее выраженные нарушения отмечались на III клинической стадии, где наблюдалось максимальное снижение абсолютного числа лимфоцитов ($24,1 \pm 0,9\%$ против $31,3 \pm 1,6\%$ на II стадии; $p < 0,001$) и $CD4^+$ клеток ($0,33 \pm 0,06$ против $0,36 \pm 0,06 \times 10^9/\text{л}$; $p > 0,05$), а также значимое повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов ($650,0 \pm 37,8$ у. е. против $485,0 \pm 55,5$ у. е. на II стадии; $p < 0,05$). Иммунорегуляторный индекс прогрессивно снижался по мере прогрессирования заболевания, достигая минимальных значений на III стадии ($0,50 \pm 0,02$ против $0,61 \pm 0,03$ на II стадии; $p < 0,01$).

ТАБЛИЦА 1. ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С КОИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ/ВГС

TABLE 1. CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH HIV/HCV COINFECTION

Индексы Indexes	Пациенты с ВИЧ/ВГС Patients with HIV/HCV		p-значение p-value
	Инъекционные наркоманы Injecting drug addicts (n = 38)	Пациенты, не употребляющие инъекционные наркотики Patients who do not use injection drugs (n = 36)	
	M±m	M±m	
Возраст, лет Age, years	31,1±0,6 (медиана 30,0)	33,4±0,7 (медиана 33,5)	0,1184
Пол: Gender:			
Мужской Male	32 (84,2%)	29 (80,6%)	0,7588
Женский Female	6 (15,8%)	7 (19,4%)	0,8900
Продолжительность заболевания, годы Duration of the disease, years	4,3±0,3	4,4±0,3	0,8168
Вирусная нагрузка ВИЧ: HIV viral load:			
<100 000 копий/мл <100,000 copies/mL	27 (71,1%)	29 (80,6%)	0,3840
>100 000 копий /мл >100,000 copies/mL	11 (28,9%)	7 (19,4%)	0,6399
Вирусная нагрузка ВГС: HCV viral load:			
<800 000 МЕ/мл <800,000 IU/mL	25 (65,8%)	26 (72,2%)	0,6451
>800 000 МЕ/мл >800,000 IU/mL	13 (34,2%)	10 (27,8%)	0,7616
Курение Smoking	8 (21,1%)	11 (30,6%)	0,6332

Примечание. ХГС – хронический гепатит С, ВГС – вирус гепатита С, Ме – медиана; М – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка среднего арифметического.

Note. CHC, chronic hepatitis C; HCV, hepatitis C virus; Me, median; M, arithmetic mean; m, standard error of the arithmetic mean.

Таким образом, у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ХГС из числа потребителей инъекционных наркотиков выявлены более выраженные нарушения иммунного статуса, характеризующиеся прогрессирующим Т-клеточным иммунодефицитом, дисрегуляцией иммунорегуляторного индекса и активацией иммуновоспалительных процессов, что особенно заметно на III клинической стадии ВИЧ-инфекции.

Обсуждение

Проведенное исследование демонстрирует, что инъекционная наркомания является зна-

чимым модифицирующим фактором, усугубляющим иммунную дисфункцию у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ХГС. Полученные нами данные о более выраженном снижении абсолютного и относительного количества CD4⁺ лимфоцитов согласуются с результатами исследования Gobran S.T. и соавт. (2021), которые детально охарактеризовали уникальные иммунологические особенности при коинфекции ВИЧ/ХГС, включая синергическое воздействие обоих вирусов на истощение Т-клеток и функциональные нарушения дендритных клеток [8]. Важно отметить, что в нашем исследовании впервые пока-

ТАБЛИЦА 2. СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С КОИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ/ВГС

TABLE 2. COMPARATIVE DATA OF IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH HIV/HCV COINFECTION

Индексы Indexes	Контрольная группа здоровых испытуемых Control group of healthy subjects (n = 20)	Пациенты с ВИЧ/ВГС Patients with HIV/HCV		p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
		Инъекционные наркоманы Injecting drug addicts (n = 38)	Пациенты, не употребляющие инъекционные наркотики Patients who do not use injection drugs (n = 36)			
M±m						
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	30,6±1,0	27,4±1,2	31,1±1,6	0,0878	0,8296	0,0729
Лейкоциты, 10 ⁹ /л Leukocytes, 10 ⁹ /л	6,8±0,3	4,7±0,2	4,8±0,3	0,0001	0,0001	0,7611
CD3 ⁺ , %	65,4±1,4	56,2±0,8	59,4±0,8	0,0001	0,0002	0,0070
CD3 ⁺ , 10 ⁹ /л CD3 ⁺ , 10 ⁹ /L	1,41±0,05	0,91±0,05	1,08±0,06	0,0001	0,0003	0,0233
CD4 ⁺ , %	45,5±1,3	26,2±0,7	30,1±0,8	0,0001	0,0001	0,0005
CD4 ⁺ , 10 ⁹ /л CD4 ⁺ , 10 ⁹ /L	0,95±0,06	0,43±0,04	0,61±0,04	0,0001	0,0001	0,0015
CD8 ⁺ , %	24,6±1,2	43,9±0,5	40,6±0,7	0,0001	0,0001	0,0002
CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л CD8 ⁺ , 10 ⁹ /L	0,52±0,04	0,93±0,03	0,57±0,03	0,0001	0,3237	0,0001
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,93±0,11	0,60±0,02	0,75±0,02	0,0001	0,0001	0,0001
CD16 ⁺ , %	14,9±1,2	10,5±0,6	12,4±0,4	0,0008	0,0180	0,0117
CD16 ⁺ , 10 ⁹ /л CD16 ⁺ , 10 ⁹ /L	0,42±0,05	0,20±0,01	0,25±0,01	0,0001	0,0001	0,0006
CD20 ⁺ , %	13,1±0,7	25,2±0,6	21,8±0,5	0,0001	0,0001	0,0001
CD20 ⁺ , 10 ⁹ /л CD20 ⁺ , 10 ⁹ /L	0,39±0,02	0,78±0,03	0,63±0,04	0,0001	0,0001	0,0056
IgA, г/л IgA, g/L	2,06±0,16	1,87±0,08	2,04±0,10	0,2472	0,9132	0,1930
IgM, г/л IgM, g/L	1,56±0,13	1,65±0,12	1,64±0,12	0,6512	0,6810	0,9548
Уровень IgG, г/л IgG level, g/L	11,28±0,48	13,35±0,62	12,69±0,48	0,0301	0,0595	0,4074
ЦИК, стандартные единицы измерения CIC, standard units of measurement	93,2±2,1	568,3±30,5	402,3±28,0	0,0001	0,0001	0,0002

Примечание. ХГС – хронический гепатит С, ВГС – вирус гепатита С, Me – медиана, M – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка среднего арифметического, ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы. Значимость различий в двух группах показателей: p₁₋₂ – у здоровых людей и потребителей инъекционных наркотиков; p₁₋₃ – у здоровых людей и пациентов, не употребляющих инъекционные наркотики; p₂₋₃ – у потребителей инъекционных наркотиков и пациентов, не употребляющих инъекционные наркотики.

Note. CHC, chronic hepatitis C; HCV, hepatitis C virus; Me, median; M, arithmetic mean; m, standard error of the arithmetic mean, CIC, circulating immune complexes. significance of differences in two groups of indicators: p₁₋₂, in healthy individuals and injection drug users; p₁₋₃, in healthy individuals and patients who do not use injection drugs; p₂₋₃, in injection drug users and patients who do not use injection drugs.

ТАБЛИЦА 3. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПОТРЕБИТЕЛЕЙ ИНЪЕКЦИОННЫХ НАРКОТИКОВ, КОИНФИЦИРОВАННЫХ ВИЧ/ВГС, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКОЙ СТАДИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

TABLE 3. IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN INJECTION DRUG USERS CO-INFECTED WITH HIV/HCV, DEPENDING ON THE CLINICAL STAGE OF HIV INFECTION

Индексы Indexes	Контрольная группа здоровых испытуемых Control group of healthy subjects (n = 20)	Пациенты с ВИЧ/ВГС (инъекционные наркоманы) Patients with HIV/HCV (injection drug users)			p ₂₋₃	p ₃₋₄	p ₂₋₄
		Стадия I Stage I (n = 15)	Стадия II Stage II (n = 11)	Стадия III Stage III (n = 12)			
		M±m					
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	30,6±1,0	27,3±1,4	31,3±1,6	24,1±0,9	0,0743	0,0008	0,0823
Лейкоциты, 10 ⁹ /л Leukocytes, 10 ⁹ /L	6,8±0,3	5,1±0,4	4,9±0,2	4,1±0,2	0,5742	0,0260	0,0598
CD3 ⁺ , %	65,4±1,4	59,2±1,3	56,0±2,0	53,3±1,2	0,2052	0,2588	0,0071
CD3 ⁺ , 10 ⁹ /л CD3 ⁺ , 10 ⁹ /L	1,41±0,05	1,04±0,05	0,91±0,07	0,83±0,06	0,1394	0,3935	0,0181
CD4 ⁺ , %	45,5±1,3	30,3±1,1	26,0±1,2	23,3±1,0	0,0147	0,0989	0,0001
CD4 ⁺ , 10 ⁹ /л CD4 ⁺ , 10 ⁹ /L	0,95±0,06	0,61±0,06	0,36±0,06	0,33±0,06	0,0075	0,7356	0,0026
CD8 ⁺ , %	24,6±1,2	42,3±0,8	43,2±1,1	46,3±0,5	0,5023	0,0123	0,0006
CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л CD8 ⁺ , 10 ⁹ /L	0,52±0,04	0,83±0,06	0,86±0,05	1,10±0,05	0,7050	0,0029	0,0021
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,93±0,11	0,72±0,03	0,61±0,03	0,50±0,02	0,0152	0,0057	0,0001
CD16 ⁺ , %	14,9±1,2	11,2±0,7	10,2±1,0	10,4±1,2	0,3873	0,8993	0,5371
CD16 ⁺ , 10 ⁹ /л CD16 ⁺ , 10 ⁹ /L	0,42±0,05	0,22±0,03	0,20±0,01	0,21±0,01	0,5379	0,5556	0,7477
CD20 ⁺ , %	13,1±0,7	23,8±0,6	25,2±0,4	26,5±0,6	0,0720	0,1159	0,0033
CD20 ⁺ , 10 ⁹ /л CD20 ⁺ , 10 ⁹ /L	0,39±0,02	0,69±0,05	0,79±0,04	0,85±0,05	0,1543	0,3807	0,0449
IgA, г/л IgA, g/L	2,06±0,16	2,00±0,12	1,95±0,16	2,04±0,12	0,7973	0,6518	0,8134
IgM, г/л IgM, g/L	1,56±0,13	1,59±0,14	1,68±0,16	1,66±0,20	0,6667	0,9392	0,7679
Уровень IgG, г/л IgG level, g/L	11,28±0,48	12,61±0,72	13,62±0,57	13,82±0,60	0,3098	0,8113	0,2228
ЦИК, стандартные единицы измерения CIC, standard units of measurement	93,2±2,1	570,2±51,2	485,0±55,5	650,0±37,8	0,2760	0,0211	0,2420

Примечание. ХГС – хронический гепатит С, ВГС – вирус гепатита С, Me – медиана, M – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка среднего арифметического, ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы. Значимость различий в двух группах показателей: p₂₋₃ – у пациентов с I или II стадией; p₃₋₄ – у пациентов со II и III стадией; p₂₋₄ – у пациентов с I и III стадиями.

Note. CHC, chronic hepatitis C; HCV, hepatitis C virus; Me, median; M, arithmetic mean; m, standard error of the arithmetic mean, CIC, circulating immune complexes. Significance of differences in two groups of parameters: p₂₋₃, in patients with stage I or II; p₃₋₄, in patients with stage II and III; p₂₋₄, in patients with stage I and III.

зано, что именно у потребителей инъекционных наркотиков наблюдается наиболее выраженное снижение абсолютного количества CD4⁺ клеток до $0,43 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$, что может служить прогностическим маркером неблагоприятного течения заболевания в данной когорте пациентов.

Выявленное нами значительное повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в группе ПИН заслуживает особого внимания в контексте современных представлений о преждевременном старении иммунной системы. Исследование Liang X. и соавт. (2023) продемонстрировало, что сочетанное воздействие инъекционной наркомании и гепатита С значительно ускоряет эпигенетическое старение у людей, живущих с ВИЧ, и ассоциировано с повышением маркеров системного воспаления [12]. Это позволяет предположить, что выявленное нами повышение уровня ЦИК у ПИН может быть частью общего провоспалительного статуса, характерного для ускоренного иммунологического старения в данной популяции.

Особый интерес представляют выявленные нарушения в системе врожденного иммунитета. Обнаруженное снижение CD16⁺ клеток (натуральных киллеров) у ПИН находит объяснение в работе Piggott D.A. и соавт. (2020), которые показали, что у лиц с ВИЧ и инъекционной наркоманией наблюдается более выраженный переход к состоянию хрупкости (frailty), ассоциированный с повышенными уровнями воспалительных маркеров (IL-6, sCD14) и нарушением функции натуральных киллеров [15]. Это объясняет стойкость нарушений врожденного иммунитета даже на фоне антиретровирусной терапии и может служить механизмом более агрессивного течения коинфекции у потребителей инъекционных наркотиков.

В отличие от результатов, представленных Arteni A. и соавт. (2023) в глобальном метаанализе, где основное внимание уделялось эпидемиологическим аспектам распространения ВИЧ и ВГС среди ПИН [2], наше исследование предоставляет уникальные иммунологические данные, демонстрирующие специфические нарушения иммунного статуса у данной категории пациентов в регионе Республики Татарстан. Это расхождение подчеркивает важность проведения локальных исследований для выявления региональных особенностей течения коинфекции.

Особого внимания заслуживает выявленная нами динамика иммунологических нарушений в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции. Прогрессирующее ухудшение показателей клеточного иммунитета от I к III стадии у ПИН свидетельствует о синергическом негативном влиянии инъекционной наркомании и вирусной коинфекции. Эти данные согласуются с результатами

Huff H.V. и соавт. (2022), которые в своем скрининг-обзоре по проблеме ВИЧ и употребления психоактивных веществ в Латинской Америке выявили схожие закономерности ускоренного прогрессирования заболевания у ПИН [11].

Важным аспектом нашего исследования является выявление компенсаторной гиперактивации В-клеточного звена у ПИН. Это наблюдение согласуется с данными Sepulveda-Crespo D. и соавт. (2025), которые показали стойкое снижение титров нейтрализующих антител против ВИЧ у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ХГС даже после излечения гепатита С [18]. Это объясняет, почему, несмотря на увеличение количества CD20⁺ клеток, у ПИН не наблюдается повышения уровней иммуноглобулинов и может свидетельствовать о глубоких нарушениях в гуморальном иммунитете.

Полученные результаты подчеркивают необходимость комплексного подхода к ведению ПИН с коинфекцией ВИЧ/ХГС. Согласно данным Soriano V. и соавт. (2023), в постковидную эру особенно актуальными становятся стратегии интеграции служб помощи при вирусных гепатитах и ВИЧ-инфекции, с особым вниманием к группам высокого риска, включая ПИН [19]. Выявленные нами иммунологические особенности должны учитываться при разработке персонализированных подходов к мониторингу и лечению данной категории пациентов.

Заключение

У пациентов с коинфекцией ВИЧ/ХГС из числа потребителей инъекционных наркотиков выявлены статистически значимые нарушения иммунного статуса по сравнению с пациентами без наркотического анамнеза, проявляющиеся в более выраженном снижении абсолютного и относительного количества CD3⁺ и CD4⁺ лимфоцитов, угнетении функциональной активности натуральных киллеров (CD16⁺) и значительном повышении уровня циркулирующих иммунных комплексов.

Установлено прогрессирующее ухудшение показателей клеточного иммунитета по мере перехода от I к III клинической стадии ВИЧ-инфекции в группе ПИН, что свидетельствует о синергическом негативном влиянии инъекционной наркомании и вирусной коинфекции на иммунную систему.

Выявленные иммунологические особенности подтверждают необходимость разработки дифференцированных клинических рекомендаций для пациентов с коинфекцией ВИЧ/ХГС в зависимости от статуса инъекционной наркомании, включая: усиленный мониторинг иммунологических параметров, рассмотрение вопроса о бо-

лее раннем начале антиретровирусной терапии, интеграцию программ снижения вреда в систему оказания медицинской помощи.

Ограничения исследования

Исследование имеет ряд ограничений: относительно небольшой размер выборки, кросс-

секционный дизайн, не позволяющий установить причинно-следственные связи, а также невозможность полного контроля всех вмешивающихся факторов (продолжительность наркотизации, характер питания, приверженность лечению, сопутствующие инфекции).

Список литературы / References

1. Жээналиева Г.М., Канатбекова А.К., Абдикеримова М.М., Абдикеримов М.М., Жолдошев С.Т. Хронический гепатит С и ВИЧ-инфекция // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований, 2021. № 6. С. 57-62. [Zheenalieva G.M., Kanatbekova A.K., Abdikerimova M.M., Abdikerimov M.M., Zholdoshev S.T. Chronic hepatitis C and HIV infection. *Mezhdunarodny zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy = International Journal of Applied and Fundamental Research*, 2021, no. 6, pp. 57-62. (In Russ.)]
2. Прожерина Ю., Широкова И. Если диагноз – «коинфекция» // Ремедиум, 2020. № 11-12. С. 38-41. [Prozherina E.Yu., Shirokova I. If the diagnosis is "coinfection". *Remedium = Remedium. Journal on Russian Pharmaceutical Market and Medical Equipment*, 2020, no. 11-12, pp. 38-41. (In Russ.)]
3. Сундуков А.В., Мельников Л.В., Евдокимов Е.Ю. Характеристика больных хроническим гепатитом С и ВИЧ-инфекцией // РМЖ. Медицинское обозрение, 2018. Т. 2, № 7-2. С. 64-67. [Sundukov A.V., Melnikov L.V., Evdokimov E.Yu. Characteristics of patients with chronic hepatitis C and HIV infection. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie = RMJ. Medical Review*, 2018, Vol. 2, no. 7-2, pp. 64-67. (In Russ.)]
4. Феоктистова Е.П., Константинов Д.Ю., Балмасова И.П. Порядок поступления в организм вирусов иммунодефицита человека и гепатитов В и С как фактор риска прогрессирующего фиброза печени при коинфицировании этими вирусами [Электронный ресурс] // Международный научно-исследовательский журнал, 2023. № 2. Режим доступа: <https://research-journal.org/archive/2-128-2023-february/10.23670/IRJ.2023.128.31>. [Feoktistova E.P., Konstantinov D.Yu., Balmasova I.P. Sequence of entry of HIV and hepatitis B and C viruses as a risk factor for progressive liver fibrosis in coinfection [Electronic resource]. *Mezhdunarodny nauchno-issledovatel'skiy zhurnal = International Research Journal*, 2023, no. 2. Available at: <https://research-journal.org/archive/2-128-2023-february/10.23670/IRJ.2023.128.31>. (In Russ.)]
5. Artenie A., Stone J., Fraser H., Stewart D., Arum C., Lim A.G., McNaughton A.L., Trickey A., Ward Z., Abramovitz D., Alary M., Astemborski J., Bruneau J., Clipman S.J., Coffin C.S., Croxford S., DeBeck K., Emanuel E., Hayashi K., Hermez J.G., Low-Ber D., Luhmann N., Macphail G., Maher L., Palmateer N.E., Patel E.U., Sacks-Davis R., van Den Boom W., van Santen D.K., Walker J.G., Hickman M., Vickerman P. Incidence of HIV and hepatitis C virus among people who inject drugs, and associations with age and sex or gender: a global systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.*, 2023, Vol. 8, no. 6, pp. 533-552.
6. Cielplý L., Simmons R., Ijaz S., Kara E., Rodger A., Rosenberg W., McGuinness A., Mbisa J.L., Ledesma J., Ohemeng-Kumi N., Dicks S., Potts H., Lattimore S., Mandal S. Seroprevalence of HCV, HBV and HIV in two inner-city London emergency departments. *Epidemiol. Infect.*, 2019, Vol. 147, e145. doi: 10.1017/S0950268819000360.
7. Dong Y., Zhi X., Lei G. Changes of body immunity and inflammatory response in HIV/HCV co-infected patients. *Exp. Ther. Med.*, 2019, Vol. 17, no. 1, pp. 403-407.
8. Gobran S.T., Ancuta P., Shoukry N.H. A Tale of Two Viruses: Immunological Insights Into HCV/HIV Coinfection. *Front. Immunol.*, 2021, no. 12, 726419. doi: 10.3389/fimmu.2021.726419.
9. Huff H.V., Carcamo P.M., Diaz M.M., Conklin J.L., Salvatierra J., Aponte R., Garcia P.J. HIV and Substance Use in Latin America: A Scoping Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2022, Vol. 19, no. 12, 7198. doi: 10.3390/ijerph19127198.
10. Liang X., Justice A.C., Marconi V.C., Aouizerat B.E., Xu K. Co-occurrence of injection drug use and hepatitis C increases epigenetic age acceleration that contributes to all-cause mortality among people living with HIV. *Epigenetics*, 2023, Vol. 18, no. 1, 2212235. doi: 10.1080/15592294.2023.2212235.
11. Moradi M., Tabibzadeh A., Javanmard D. Assessment of key elements in the innate immunity system among patients with HIV, HCV, and coinfections of HIV/HCV. *Curr. HIV Res.*, 2020, Vol. 18, no. 3, pp. 194-200.
12. Piggott D.A., Bandeen-Roche K., Mehta S.H., Brown T.T., Yang H., Walston J.D., Leng S.X., Kirk G.D. Frailty transitions, inflammation, and mortality among persons aging with HIV infection and injection drug use. *AIDS*, 2020, Vol. 34, no. 8, pp. 1217-1225.
13. Rashti R., Alavian S.M., Moradi Y., Sharafi H., Mohamadi Bolbanabad A., Roshani D., Moradi G. Global prevalence of HCV and/or HBV coinfections among people who inject drugs and female sex workers who live with HIV/AIDS: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Virol.*, 2020, Vol. 165, no. 9, pp. 1947-1958.
14. Sepúlveda-Crespo D., Sánchez-Merino V., Amigot-Sánchez R., Rubio-Pérez A., Díez C., Hontañón V., Berenguer J., González-García J., García F., Martínez I., Yuste E., Resino S. Persistent low anti-HIV neutralizing antibody titers in HIV/HCV coinfection despite HCV cure: A 5-Year Longitudinal Analysis. *Vaccines (Basel)*, 2025, Vol. 13, no. 5, 539. doi: 10.3390/vaccines13050539.

15. Singal A.K., Anand B.S. Management of hepatitis C virus infection in HIV/HCV co-infected patients: clinical review. *World J. Gastroenterol.*, 2009, Vol. 15, no. 30, pp. 3713-3724.
16. Soriano V., Moreno-Torres V., Mendoza C., Corral O., Barreiro P. Viral hepatitis in persons living with HIV in the post-COVID era. *AIDS Rev.*, 2023, Vol. 25, no. 1, pp. 1-13.
17. Vafadar S., Shahdoust M., Kalirad A., Zakeri P., Sadeghi M. Competitive exclusion during co-infection as a strategy to prevent the spread of a virus: A computational perspective. *PLoS ONE*, 2021, Vol. 16, no. 2, e0247200. doi: 10.1371/journal.pone.0247200.
18. Xu W., Zhao P., Li H., Wang C. HCV knowledge and attitudes among HIV-negative MSM and MSM living with HIV in China: results from a cross-sectional online survey. *BMC Infect. Dis.*, 2023, Vol. 23, 599. doi: 10.1186/s12879-023-08586-1.
19. El-Ghitany E.M., Farghaly A.G., Alkassabany Y.M. Prevalence and risk factors of HBV and HCV co-infection among people living with HIV in an Egyptian setting. *Curr. HIV Res.*, 2021, Vol. 19, no. 6, pp. 514-524.
20. Hu J., Liu K., Luo J. HIV-HBV and HIV-HCV coinfection and liver cancer development. *Cancer Treat. Res.*, 2019, Vol. 177, pp. 231-250.
21. Martinez M.A. Diversity and Evolution of HIV and HCV. *Viruses*, 2021, Vol. 13, no. 4, 642. doi: 10.3390/v13040642.

Авторы:

Пакина З.А. – младший научный сотрудник кафедры инфекционных болезней, иммунологии и эпидемиологии, студент 6-го курса медико-профилактического факультета ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Казань, Республика Татарстан, Россия

Перевозчикова А.И. – студент лечебного факультета, младший научный сотрудник кафедры эпидемиологии и инфекционных заболеваний ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, г. Ижевск, Удмуртская Республика, Россия

Курбанова А.А. – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, г. Ижевск, Удмуртская Республика, Россия

Кочеваткина К.С. – студент педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Тверь, Россия

Authors:

Pakina Z.A., Junior Research Associate, Department of Infectious Diseases, Immunology and Epidemiology, 6th year Student, Faculty of Preventive Medicine, Kazan State Medical University, Kazan, Republic of Tatarstan, Russian Federation

Perevozchikova A.I., Student, Faculty of Medicine, Junior Research Associate, Department of Epidemiology and Infectious Diseases, Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Udmurt Republic, Russian Federation

Kurbanova A.A., Student, Faculty of Medicine, Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Udmurt Republic, Russian Federation

Kochevatkina K.S., Student, Faculty of Pediatrics, Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

Саматова А.Г. — младший научный сотрудник кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии, студент 6-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Казань, Республика Татарстан, Россия

Samatova A.G., Junior Research Associate, Department of Infectious Diseases with a Course in Epidemiology; 6th year Student, Faculty of Pediatrics, Kazan State Medical University, Kazan, Republic of Tatarstan, Russian Federation

Седуд Д.И. — младший научный сотрудник кафедры внутренней медицины с курсом иммунологии и аллергологии, студент педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Казань, Республика Татарстан, Россия

Sedoud D.I., Junior Research Associate, Department of Internal Medicine with a Course in Immunology and Allergology, Student, Faculty of Pediatrics, Kazan State Medical University, Kazan, Republic of Tatarstan, Russian Federation

Ефремова К.А. — студент педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Казань, Республика Татарстан, Россия

Efremova K.A., Student, Faculty of Pediatrics, Kazan State Medical University, Kazan, Republic of Tatarstan, Russian Federation

Поступила 26.09.2025

Отправлена на доработку 02.10.2025

Принята к печати 15.10.2025

Received 26.09.2025

Revision received 02.10.2025

Accepted 15.10.2025

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВА РАЗЛИЧНЫХ АНТИГЕНОВ ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ С ВЫЯВЛЕНИЕМ ПАТОГЕННЫХ И САПРОФИТНЫХ ШТАММОВ РОДА *STAPHYLOCOCCUS* КАК ЭТИОЛОГИЧЕСКОГО СУБСТРАТА ВТОРИЧНОГО ПИЕЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ УРОПАТИЯМИ

Боровицкий В.С.¹, Разин М.П.²

¹ ФКУ «Научно-исследовательский институт Федеральной службы исполнения наказаний», Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Киров, Россия

Резюме. Исследованы 73 пациента 5-15 лет русской национальности, поступивших в хирургический стационар для оперативного лечения врожденных обструктивных уропатий (гидронефроз, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, мегауретер). Всем пациентам выполнялся полный комплекс стандартного урологического обследования больных, включая посевы мочи на микрофлору с антибиотикограммой и определение микробного числа. При микробиологическом анализе спектра уропатогенов было выяснено, что из мочи больных чаще высевались *Staph. aureus* (45,0%), *Staph. epidermidis* (22,5%). Пациентам с вторичным пиелонефритом было выполнено иммуногенотипирование по локусам HLA-A и HLA-B. Статистические методы: канонический анализ соответствий, расчет относительного риска и отношения шансов. Целью исследования было выявление взаимосвязи между антигенами первого класса главного комплекса гистосовместимости (локусов А и В системы HLA) с выделением *Staph. aureus* и *Staph. epidermidis* у детей с обструктивным пиелонефритом. С помощью программы Past (версия 3.26, 2019 г.) (с использованием в качестве независимых переменных были взяты в качестве причины пиелонефрита у детей *Staph. aureus* и *Staph. epidermidis*, в качестве зависимых – антигены гистосовместимости локусов А и В) выявлены комбинации связей между антигенами гистосовместимости локусов А и В, ассоциированными с обнаружением *Staph. aureus* и *Staph. epidermidis* у детей с вторичным пиелонефритом. Для *Staph. aureus* (отношение шансов) это были: A28 (42,8), A27 (10,4), A11 (10,4), A26 (5,0), B28 (12,7), B15 (5,0), B1 (4,33). Для *Staph. epidermidis*: A4 (6,7), A25 (4,9), B41 (6,7), B16 (4,9). Со статистической значимостью выявлен наибольший относительный риск обнаружения *Staph.*

Адрес для переписки:

Боровицкий Владислав Семенович
ФКУ «Научно-исследовательский институт Федеральной службы исполнения наказаний»
125130, Россия, Москва, ул. Нарвская, 15а, стр. 1.
Тел.: 8 (961) 568-37-10.
E-mail: qwertyuiop54@yandex.ru

Address for correspondence:

Vladislav S. Borovitsky
Research Institute of the Federal Penitentiary Service
15a, Bldg 1 Narvskaya St
Moscow
125130 Russian Federation
Phone: +7 (961) 568-37-10.
E-mail: qwertyuiop54@yandex.ru

Образец цитирования:

В.С. Боровицкий, М.П. Разин «Взаимосвязь представительства различных антигенов гистосовместимости с выявлением патогенных и сапрофитных штаммов рода *Staphylococcus* как этиологического субстрата вторичного пиелонефрита у детей с врожденными обструктивными уропатиями» // Медицинская иммунология, 2026. Т. 28, № 2. С. 405-412. doi: 10.15789/1563-0625-RBR-3309

© Боровицкий В.С., Разин М.П., 2026
Эта статья распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

V.S. Borovitsky, M.P. Razin "Relationship between representation of various histocompatibility antigens and detection of pathogenic and saprophytic *Staphylococcus* strains as an etiological factor of secondary pyelonephritis in children with congenital obstructive uropathies", *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2026, Vol. 28, no. 2, pp. 405-412.
doi: 10.15789/1563-0625-RBR-3309

© Borovitsky V.S., Razin M.P., 2026
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-RBR-3309

aureus для больных детей с пиелонефритом, имеющих антиген HLA-A28; относительный риск 24,5 ($p = 0,028$) с отношением шансов 42,78 ($p = 0,019$).

Полученные данные могут использоваться в прогнозировании риска, характера течения пиелонефрита, а также ориентировать в направленности этиотропного лечения обструктивного пиелонефрита у детей.

Ключевые слова: врожденные обструктивные уропатии, вторичный пиелонефрит, HLA-комплекс, уропатогены, дети

RELATIONSHIP BETWEEN REPRESENTATION OF VARIOUS HISTOCOMPATIBILITY ANTIGENS AND DETECTION OF PATHOGENIC AND SAPROPHYTIC STAPHYLOCOCCUS STRAINS AS AN ETIOLOGICAL FACTOR OF SECONDARY PYELONEPHRITIS IN CHILDREN WITH CONGENITAL OBSTRUCTIVE UROPATHIES

Borovitsky V.S.^a, Razin M.P.^b

^a Research Institute of the Federal Penitentiary Service, Moscow, Russian Federation

^b Kirov State Medical University, Kirov, Russian Federation

Abstract. The study involved 73 patients aged 5–15 years of Russian origin upon hospital admission for surgical treatment of congenital obstructive uropathies (hydronephrosis, vesicoureteral reflux, megaureter). All patients underwent a full range of standard urological examinations, including urine cultures for microflora with an antibiotic resistance testing and microbial counts. Microbiological analysis of uropathogenic bacteria has revealed that *Staphylococcus aureus* (45.0%) and *Staphylococcus epidermidis* (22.5%) were most often cultured from the urine of patients. The children with secondary pyelonephritis underwent genotyping for the HLA-A and HLA-B loci. Statistical methods: canonical correspondence analysis, calculation of relative risk and odds ratio. The aim of our study was a search for relationships between the HLA Class 1 antigens of MHC complex (loci A and B of the HLA system), and positive findings of *S. aureus* and *S. epidermidis* in children with obstructive pyelonephritis. Results: We used the Past program (version 3.26, 2019), with *S. aureus* and *S. epidermidis* taken as independent variables causing pyelonephritis in children, and histocompatibility antigens of loci A and B (dependent variables). The combined relationships were revealed between HLA (A and B loci), being associated with detection of *S. aureus* and *S. epidermidis* in children with secondary pyelonephritis. The odd ratios for *S. aureus* were as follows: A28 (42.8), A27 (10.4), A11 (10.4), A26 (5.0), B28 (12.7), B15 (5.0), B1 (4.33). For *S. epidermidis*: A4 (6.7), A25 (4.9), B 41 (6.7), B16 (4.9). With the highest significant relative risk for detecting *S. aureus* was revealed among pediatric patients with pyelonephritis who have HLA-A28 antigen, with relative risk of 24.5 ($p = 0.028$), and odds ratio of 42.78 ($p = 0.019$). Conclusions: The obtained data may be used to predict the risk and clinical course of pyelonephritis, as well as to guide the strategy of etiotropic therapy of obstructive pyelonephritis in children.

Keywords: congenital obstructive uropathies, secondary pyelonephritis, HLA complex, uropathogens, children

Введение

Всестороннее изучение проблемы вторичного пиелонефрита (ВП) у детей по-прежнему остается актуальной задачей педиатрии. Это связано с широким распространением и ростом выявления патологии мочевой системы у детей, отмечаемым некоторыми авторами в последние

годы [1, 4, 6, 7, 8, 12]. Залогом успешного лечения больных данной категории является первоочередное устранение врожденных нарушений уродинамики (оперативное лечение врожденных обструктивных уропатий – ВОУ), но не мало сложностей таит в себе и последующее лечение вторичного пиелонефрита (ВП) [3, 10, 12]. Трудными для исследователей по-прежнему остаются

вопросы патогенетического обоснования факторов хронизации пиелонефрита и манифестации его различных форм, в частности латентной и рецидивирующей, что может быть связано как с видовыми особенностями уропатогенов, так и с наследственным предрасположением у больных данной категории [2, 9]. Мы полагаем, что большое значение в дифференциальной диагностике вторичного пиелонефрита и объективизации прогноза заболевания имеют еще не изученные возможности иммуногенетических методов [11, 13]. А этот вопрос в специальной литературе освещен пока фрагментарно.

Цель исследования – выявление взаимосвязи между антигенами первого класса главного комплекса гистосовместимости (локусов А и В системы HLA) с выделением *Staph. aureus* и *Staph. epidermidis* у детей с обструктивным пиелонефритом.

Материалы и методы

Для решения поставленных задач обследовали группу из 80 детей 5–15 лет русской национальности, поступающих в хирургическое отделение Кировской областной детской клинической больницы для оперативного лечения ВОУ (гидронефроз, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, мегауретер). Всем пациентам выполнялся полный комплекс стандартного урологического обследования больных, включая посевы мочи на микрофлору с антибиотикограммой и определение микробного числа.

Также у пациентов с «нестерильными ВОУ» изучались особенности распределения антигенов HLA-комплекса. Исследования проводились на базе лаборатории иммуногематологии ФГБУН Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России. Идентификацию антигенов локусов HLA-A, HLA-B проводили у 73 больных в двухступенчатом микролимфоцитотоксическом тесте по Terasaki по коллекции типизирующих сывороток ЗАО «Гисанс» (Российский НИИ гематологии и трансфузиологии, г. Санкт-Петербург, Россия). При этом в локусе HLA-A определяли 15 специфичностей, в локусе HLA-B – 28. Частоту встречаемости изучавшихся антигенов определяли как процентное отношение индивидов, несущих антиген, к общему числу обследованных в группе.

Все стадии исследования соответствуют законодательству РФ, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций. Исследование одобрено специальным разрешительным протоколом локального этического комитета (протокол ЛЭК ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России №10/2018 от 15 декабря 2018 года). Индивидуаль-

ное добровольное согласие родителей получалось в каждом случае.

Анализ клинического материала и создание рисунков проводились в программе Past (версия 3.26, 2019 г.). Уровень статистической значимости (p) в данном исследовании был установлен в 0,05. Нами использовался канонический анализ соответствий. В качестве независимых переменных были взяты в качестве причины пиелонефрита у детей *Staph. aureus* и *Staph. epidermidis*. В качестве зависимых – антигены гистосовместимости локусов А и В. Мы рассчитывали относительный риск (ОР) и отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ).

Результаты

При анализе микробиологического спектра уропатогенов было выяснено, что при поступлении больных в стационар у больных данной группы из мочи чаще высеивались *Staph. aureus* (45,0%), *Staph. epidermidis* (22,5%), *E. coli* (11,45%), реже – клебсиелла (3,8%), сапрофитный стафилококк (3,8%), стрептококк, энтеробактерия, серация (по 1,9%). Посев был отрицательным у 8,75% больных. Было принято решение иммуногенотипировать кровь части больных с высевом двух наиболее частых уропатогенов: *Staph. aureus* и *Staph. epidermidis*. Интерес представлял тот факт, что первый из них являлся патогенным, а второй – сапрофитным микроорганизмом.

На рисунках в виде векторов представлены показатели микроорганизмов: *Staph. aureus* и *Staph. epidermidis*, в виде точек – антигены главного комплекса гистосовместимости. Чем ближе расположены показатели, тем более схожими они считаются. Мерой качества полученного результата является процент инерции, объясненный двумя осями.

Для начала была уточнена значимость первой оси с помощью рандомизационной техники программы Past для антигенов локуса А главного комплекса гистосовместимости и *Staph. aureus* и *Staph. epidermidis*.

Как следует из таблицы 1, значение первой оси составляет 87,89% собственных значений и имеет статистическую значимость ($p = 0,013$) в отличие от второй. Для большей наглядности графики мы увеличили векторы регрессоров на 5,5.

Ось 1 включает в себя различия в антигенах гистосовместимости группы А у больных детей с пиелонефритом, характерные преимущественно для *Staph. aureus*: A28, A27, A11, A26. В свою очередь для *Staph. epidermidis* характерны преимущественно A4, A25. Вдоль оси 2 проявились различия между возбудителями пиелонефрита *Staph. aureus* и *Staph. epidermidis*. При этом наличие антигенов A1, A3, A2, A10 не характерно для этих

ТАБЛИЦА 1. ЗНАЧИМОСТЬ И СОБСТВЕННЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ДЛЯ ЛОКУСОВ ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ А

TABLE 1. SIGNIFICANCE AND EIGENVALUES FOR THE A HISTOCOMPATIBILITY LOCI

Ось Axis	Собственное значение Eigenvalue	%	p
1-я 1 st	0,3117	87,89	0,013
2-я 2 nd	0,04296	12,11	0,192

возбудителей и визуально располагается практически вдоль второй оси (рис. 1).

Таким образом, первая каноническая ось разделяет выявленные *Staph. aureus* и *Staph. epidermidis* по антигенам гистосовместимости локуса А (рис. 1).

Наибольший относительный риск обнаружения *Staph. aureus* для больного ребенка с пиелонефритом, имеющего антиген гистосовместимости локуса А, только для А28 статистически значимо составляет 24,5 ($p = 0,028$) с отношением шансов 42,78 ($p = 0,019$), для А27 – 7,71 и 10,4 соответственно (табл. 2).

Наибольший относительный риск обнаружения *Staph. epidermidis* для больного ребенка с пиелонефритом, имеющего антиген гистосовместимости локуса А, составляет для А4 – 6,0 с отношением шансов 6,71 и А25 4,18 и 4,89 соответственно (табл. 2).

Значимость первой оси с помощью рандомизационной техники программы Past для локуса

HLA-B и *Staph. aureus* и *Staph. epidermidis* представлена в таблице 3.

Как следует из таблицы 3, значение первой оси не имеет статистической значимости и составляет 79,31% собственных значений. Для большей наглядности мы также увеличили векторы регрессоров на 5,5.

Ось 1 включает в себя различия в антигенах гистосовместимости локуса В у больных детей с пиелонефритом, характерные преимущественно для *Staph. aureus*: В28, В15, В1. В свою очередь для *Staph. epidermidis* характерны преимущественно ассоциации с В41 и В16. Вдоль оси 2 проявились различия между возбудителями пиелонефрита *Staph. aureus* и *Staph. epidermidis*. При этом наличие антигенов В5, В40, В35, В27, В17, В37 не характерно для этих возбудителей и визуально располагается практически вдоль второй оси (рис. 2).

Таким образом, первая каноническая ось разделяет выявленные *Staph. aureus* и *Staph. epidermidis* по антигенам гистосовместимости локуса В (рис. 1).

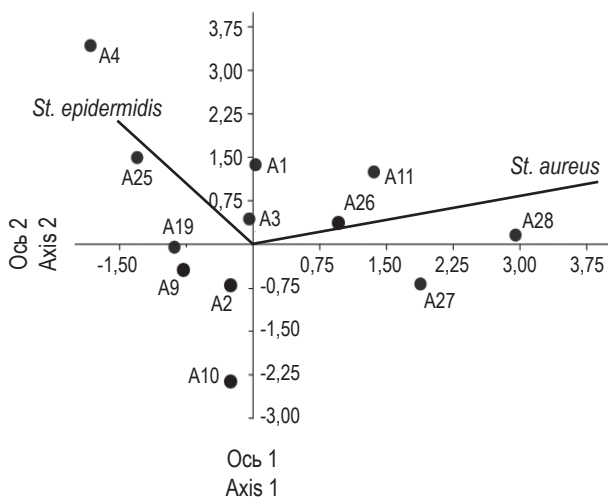


Рисунок 1. Ассоциации между антигенами гистосовместимости локуса А и выявлением *Staph. aureus* и *Staph. epidermidis*

Figure 1. Associations between histocompatibility locus A antigens and the detection of *Staph. aureus* and *Staph. epidermidis*

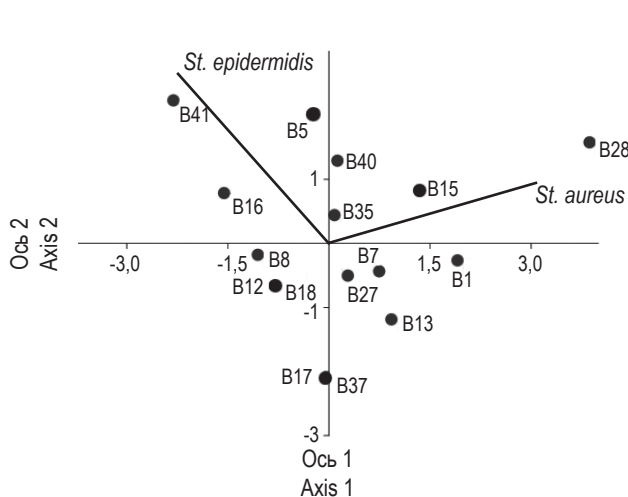


Рисунок 2. Ассоциации между антигенами гистосовместимости локуса В и выявлением *Staph. aureus* и *Staph. epidermidis*

Figure 2. Associations between histocompatibility locus B antigens and the detection of *Staph. aureus* and *Staph. epidermidis*

ТАБЛИЦА 2. ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ РИСК И ОТНОШЕНИЕ ШАНСОВ (95% ДИ) ДЛЯ СОЧЕТАНИЯ *STAPH. AUREUS*, *STAPH. EPIDERMIDIS* И АНТИГЕНОВ ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ ЛОКУСА А

TABLE 2. RELATIVE RISK AND ODDS RATIO (95% CI) FOR THE COMBINATION OF *STAPH. AUREUS*, *STAPH. EPIDERMIDIS* AND HISTOCOMPATIBILITY ANTIGENS OF THE A LOCUS

Антиген Antigen	<i>Staph. aureus</i>				<i>Staph. epidermidis</i>			
	ОР (95% ДИ) RR (95% CI)	р	ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)	р	ОР (95% ДИ) RR (95% CI)	р	ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)	р
A1	1,93 (0,44-8,47)	0,384	2,30 (0,33-16,22)	0,403	2,09 (0,50-8,74)	0,312	2,50 (0,41-15,10)	0,318
A2	0,51 (0,15-1,74)	0,285	0,32 (0,05-1,95)	0,217	0,64 (0,27-1,52)	0,315	0,44 (0,10-1,93)	0,276
A3	1,29 (0,33-5,05)	0,719	1,40 (0,21-9,12)	0,725	1,25 (0,36-4,33)	0,720	1,35 (0,26-7,07)	0,722
A4	1,17 (0,05-25,97)	0,922	1,178 (0,04-31,99)	0,923	6,00 (0,26-136,53)	0,261	6,71 (0,25-178,85)	0,256
A9	0,18 (0,02-2,83)	0,225	0,13 (0,01-2,52)	0,178	1,05 (0,323,42)	0,941	1,06 (0,21-5,37)	0,942
A10	0,50 (0,03-8,71)	0,634	0,47 (0,02-10,09)	0,627	0,29 (0,02-5,09)	0,394	0,25 (0,01-5,38)	0,379
A11	7,71 (0,81-73,33)	0,075	10,40 (0,78-137,84)	0,076	1,05 (0,11-10,33)	0,970	1,05 (0,08-13,00)	0,970
A19	0,32 (0,02-5,16)	0,421	0,27 (0,01-5,54)	0,398	1,39 (0,27-7,18)	0,691	1,48 (0,21-10,46)	0,694
A25	0,50 (0,03-8,71)	0,634	0,47 (0,02-10,09)	0,627	4,18 (0,42-41,31)	0,221	4,89 (0,39-60,92)	0,218
A26	3,86 (0,65-22,76)	0,136	5,00 (0,56-44,35)	0,148	0,70 (0,08-5,96)	0,742	0,67 (0,06-7,25)	0,739
A27	7,71 (0,81-73,33)	0,075	10,40 (0,78-137,84)	0,076	0,29 (0,02-5,10)	0,394	0,25 (0,01-5,38)	0,379
A28	24,50 (1,41-426,60)	0,028	42,78 (1,88-974,95)	0,019	0,286 (0,02-5,10)	0,394	0,255 (0,01-5,38)	0,379

ТАБЛИЦА 3. ЗНАЧИМОСТЬ И СОБСТВЕННЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ДЛЯ ЛОКУСОВ ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ В

TABLE 3. SIGNIFICANCE AND EIGENVALUES FOR THE B HISTOCOMPATIBILITY LOCI

Ось Axis	Собственное значение Eigenvalue	%	р
1-я 1 st	0,21477	79,31	0,526
2-я 2 nd	0,05604	20,69	0,209

Наибольший относительный риск обнаружения *Staph. aureus* для больного ребенка с пиелонефритом, имеющего антиген гистосовместимости локуса В, только для В28 составляет 10,5 с отношением шансов 12,69, для В15 – 3,86 и 5,0; для В1 – 3,86 и 4,33 соответственно (табл. 4).

Наибольший относительный риск обнаружения *Staph. epidermidis* для больного ребенка с пиелонефритом, имеющего антиген гистосовместимости локуса В, составляет для В41 – 6,0 с отношением шансов 6,71. У В5 совпадает с В16 – 4,18 и 4,89 соответственно (табл. 4).

ТАБЛИЦА 4. ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ РИСК И ОТНОШЕНИЕ ШАНСОВ (95% ДИ) ДЛЯ СОЧЕТАНИЯ STAPH. AUREUS, STAPH. EPIDERMIDIS И АНТИГЕНОВ ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ ЛОКУСА В

TABLE 4. RELATIVE RISK AND ODDS RATIO (95% CI) FOR THE COMBINATION OF STAPH. AUREUS, STAPH. EPIDERMIDIS AND HISTOCOMPATIBILITY ANTIGENS OF THE B LOCUS

Антиген Antigen	Staph. aureus				Staph. epidermidis			
	ОР (95% ДИ) RR (95% CI)	р	ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)	р	ОР (95% ДИ) RR (95% CI)	р	ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)	р
B1	3,86 (0,27-54,29)	0,317	4,33 (0,24-9,59)	0,323	0,40 (0,02-7,69)	0,544	0,37 (0,02-8,47)	0,537
B5	1,93 (0,20-18,33)	0,568	2,08 (0,16-26,96)	0,574	4,18 (0,42-41,31)	0,221	4,89 (0,39-60,92)	0,218
B7	1,54 (0,38-6,34)	0,548	1,76 (0,26-11,84)	0,561	0,35 (0,05-2,55)	0,300	0,28 (0,03-2,71)	0,273
B8	0,18 (0,01-2,83)	0,225	0,13 (0,01-2,52)	0,178	1,67 (0,56-5,03)	0,360	2,06 (0,42-9,97)	0,370
B12	0,27 (0,02-4,28)	0,353	0,22 (0,01-4,40)	0,322	1,05 (0,22-4,87)	0,955	1,06 (0,16-6,87)	0,955
B13	1,29 (0,16-10,55)	0,815	1,33 (0,12-15,20)	0,817	0,22 (0,01-3,80)	0,299	0,19 (0,01-3,83)	0,277
B15	3,86 (0,65-22,76)	0,136	5,0 (0,56-44,35)	0,148	0,70 (0,08-5,96)	0,742	0,67 (0,06-7,25)	0,739
B16	0,50 (0,03-8,71)	0,634	0,47 (0,02-10,09)	0,627	4,18 (0,42-41,31)	0,221	4,89 (0,39-60,92)	0,218
B17	0,50 (0,03-8,71)	0,634	0,47 (0,02-10,09)	0,627	0,29 (0,02-5,10)	0,394	0,25 (0,01-5,38)	0,379
B18	0,50 (0,03-8,71)	0,634	0,47 (0,02-10,09)	0,627	1,05 (0,11-10,33)	0,970	1,05 (0,08-13,00)	0,970
B27	0,96 (0,13-7,32)	0,972	0,96 (0,09-10,24)	0,972	0,52 (0,07-4,14)	0,539	0,48 (0,05-4,84)	0,530
B28	10,50 (0,47-233,71)	0,137	12,69 (0,46-348,57)	0,133	0,67 (0,03-15,17)	0,799	0,65 (0,02-17,31)	0,798
B35	1,29 (0,33-5,05)	0,719	1,40 (0,21-9,12)	0,725	1,25 (0,36-4,33)	0,720	1,35 (0,26-7,07)	0,722
B37	1,17 (0,05-25,97)	0,922	1,18 (0,04-31,99)	0,923	0,67 (0,03-15,17)	0,799	0,65 (0,02-17,31)	0,798
B40	1,93 (0,44-8,47)	0,384	2,30 (0,33-16,22)	0,403	2,09 (0,50-8,74)	0,312	2,50 (0,41-15,10)	0,318
B41	1,17 (0,05-25,97)	0,922	1,18 (0,04-31,99)	0,923	6,00 (0,26-136,53)	0,261	6,71 (0,25-178,85)	0,256

Обсуждение

В литературе представлены иммуногенетические данные о наследственной предрасположенности в различных пороках развития, в том числе – мочевой системы. Это касается врожденного гидронефроза и пузырно-мочеточникового рефлюкса, пиелоектазии как минорной аномалии мочевой системы; есть сведения о предрасположенности к осложненности ВОУ вторичным пиелонефритом, причем как с рецидивирующим, так и латентным течением [4, 5, 11, 13]. Но нам не удалось встретить в медицинской литературе результатов исследований, выявляющих взаимосвязи наследственной предрасположенности к инфицированию почек при ВОУ и ВП тем или иным основным уропатогеном, ответственным за течение обструктивного пиелонефрита. Полученные данные нашей небольшой выборки являются первым шагом в этом направлении. Пусть пока статистическая значимость была выявлена только для *Staph. aureus* и только в локусе А (антиген А28), факт выявления методами иммуногенотипирования и анализа соответствий на-

следственной предрасположенности к инфицированию тубулоинтерстициальной ткани почки явно патогенным микробным штаммом вряд ли является случайным. Практическое значение, на наш взгляд, будут иметь результаты исследования иных важных уропатогенов (*E. coli* и *Pseudomonas aeruginosa*, например) и других антигенов HLA-комплекса (второй класс главного комплекса гистосовместимости – локусы D, DR, DQ).

Заключение

Нами выявлены комбинации связей между антигенами гистосовместимости локусов А и В, ассоциированными с обнаружением *Staph. aureus* и *Staph. epidermidis* у детей со вторичным пиелонефритом. Для *Staph. aureus* (ОШ): А28 (42,8), А27 (10,4), А11 (10,4), А26 (5,0), В28 (12,7), В15 (5,0), В1 (4,33). Для *Staph. epidermidis*: А4 (6,7), А25 (4,9), В41 (6,7), В16 (4,9). Полученные данные могут использоваться в прогнозировании риска, характера течения ВП, а также ориентировать в направленности этиотропного лечения обструктивного пиелонефрита у детей.

Список литературы / References

1. Вялкова А.А., Гриценко В.А. Инфекция мочевой системы у детей: современные аспекты этиологической диагностики и лечения // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2017. № 1. С. 99-108. [Vjalkova A.A., Gricenko V.A. Urinary system infection in children: modern aspects of etiological diagnosis and treatment. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*, 2017, no. 1, pp. 99-108. (In Russ.)]
2. Жданова О.А., Настаушева Т.Л., Гребенникова И.В., Батищева Г.А., Балалаева И.Ю. Изменение микрофлоры мочи у детей с внебольничной инфекцией мочевыводящих путей, госпитализированных в период с 1990 по 2015 г.: ретроспективное сплошное исследование серии случаев // Вопросы современной педиатрии, 2018. Т. 17, № 3. С. 208-214. [Zhdanova O.A., Nastausheva T.L., Grebennikova I.V., Batishcheva G.A., Balalaeva I.Yu. Changes in urinary microflora in children with community-acquired urinary tract infection hospitalized between 1990 and 2015: a retrospective, case-series study. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Issues of Modern Pediatrics*, 2018, Vol. 17, no. 3. pp. 208-214. (In Russ.)]
3. Израйлов М.И., Алискандиев А.М., Махачев Б.М., Исламова Р.М., Рамазанова З.М., Гаджиева З.К., Новицкая А.В. Этиологический спектр возбудителей и особенности течения пиелонефрита у детей различных регионов Дагестана // Российский педиатрический журнал, 2018. Т. 21, № 6. С. 357-361. [Izrailov M.I., Aliskandiev A.M., Mahachev B.M., Islamova R.M., Ramazanova Z.M., Gadzhieva Z.K., Novickaya A.V. Etiological spectrum of pathogens and features of the course of pyelonephritis in children from different regions of Dagestan. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal = Russian Pediatric Journal*, 2018, Vol. 21, no. 6, pp. 357-361. (In Russ.)]
4. Иллек Я.Ю., Разин М.П., Зайцева Г.А., Галанина А.В., Сизова О.Г. Хронический пиелонефрит в детском возрасте. Киров, 2009. 148 с. [Illek Ya.Yu., Razin M.P., Zaitseva G.A., Galanina A.V., Sizova O.G. Chronic pyelonephritis in childhood]. Kirov, 2009. 148 p.
5. Кулыгина Е.С., Боровицкий В.С., Разин М.П., Минаев С.В. Определение вероятности выраженных клинических проявлений вторичного пиелонефрита у детей в зависимости от наличия и сочетания HLA-антигенов. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2021615275, 05.04.2021. [Kulygina E.S., Borovickij V.S., Razin M.P., Minaev S.V. Determining the Probability of Severe Clinical Manifestations of Secondary Pyelonephritis in Children Depending on the Presence and Combination of HLA Antigens. Certificate of Program Registration for EVM 2021615275, 05.04.2021].
6. Лавренчук О.В., Дриянская В.Е., Багдасарова И.В., Петрина О.П. Противорецидивная терапия хронической инфекции мочевыводящих путей у детей // Современная педиатрия, 2013. № 4. С. 31-34. [Lavrenchuk O.V., Driyanskaja V.E., Bagdasarova I.V., Petrina O.P. Anti-relapse therapy of chronic urinary tract infection in children. *Sovremennaya Pediatriya = Modern Pediatrics*, 2013, no. 4, pp. 31-34. (In Russ.)]

7. Лукьяненко Н.С., Кенс К.А., Петрица Н.А. Тканевая гипоксия паренхимы почек у детей раннего возраста в период полной ремиссии острого неосложненного пиелонефрита без нарушения функции почек // Почка, 2016. № 2. С. 33-39. [Lukianenko N.S., Kens K.A., Petritsa N.A. Tissue hypoxia of the renal parenchyma in young children during complete remission of acute uncomplicated pyelonephritis without impaired renal function. *Pochki = Kidneys*, 2016, no. 2, pp. 33-39. (In Russ.)]

8. Мунхалова Я.А., Егорова В.Б., Алексеева С.Н., Дмитриева Т.Г., Иванова О.Н., Коркина А.П. Этиологические, клинические особенности вторичного пиелонефрита у детей // Якутский медицинский журнал, 2018. № 3. С. 40-42. [Munhalova Ya.A., Egorova V.B., Alekseeva S.N., Dmitrieva T.G., Ivanova O.N., Korkina A.P. Etiological and clinical features of secondary pyelonephritis in children. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal = Yakut Medical Journal*, 2018, no. 3, pp. 40-42. (In Russ.)]

9. Просова Е.Е., Горемыкин В.И. Прогнозирование обострений хронического пиелонефрита у детей [Электронный ресурс] // Современные проблемы науки и образования, 2018. № 6. Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28318> (дата обращения: 05.10.2025). [Prosova E.E., Goremykin V.I. Prediction of exacerbations of chronic pyelonephritis in children. [Electronic resource]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*, 2018, no. 6. Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28318> (date of access: October 5, 2025). (In Russ.)]

10. Раздолькина Т.И., Жаров А.Н., Дзюбич Л.И., Верещагина В.С. Вторичный обструктивный пиелонефрит у детей Республики Мордовия // Medicus, 2016. № 1. С. 88-89. [Razdolnina T.I., Zharov A.N., Dzyubich L.I., Vereshchagina V.S. Secondary obstructive pyelonephritis in children of the Republic of Mordovia. *Medicus = Medicus*, 2016, no. 1, pp. 88-89. (In Russ.)]

11. Разин М.П., Зайцева Г.А., Иллек Я.Ю. Иммуногенетика врожденных обструктивных уropатий у детей // Урология, 2007. № 2. С. 71-76. [Razin M.P., Zaitseva G.A., Illek Ya.Yu. Immunogenetics of congenital obstructive uropathy in children. *Urologiya = Urology*, 2007, no. 2. pp. 71-76. (In Russ.)]

12. Разин М.П., Кулыгина Е.С., Лукаш Ю.В., Смирнов А.В., Мищенко И.Ю. Эволюция представлений о механизмах развития и лечения вторичного пиелонефрита у детей // Вятский медицинский вестник, 2017. №3. С. 78-88. [Razin M.P., Kulygina E.S., Lukash Yu.V., Smirnov A.V., Mishchenko I.YU. Evolution of ideas about the mechanisms of development and treatment of secondary pyelonephritis in children. *Vyatskiy meditsinskiy = Vyatka Medical Bulletin*, 2017, no. 3, pp. 78-88. (In Russ.)]

13. Kulygina E.S., Razin M.P., Minaev S.V., Ignatiev S.V., Akselrov M.A., Agalakova T.B. Immunogenetic features of different forms of secondary pyelonephritis in children. *Medical News of North Caucasus*, 2021, Vol. 16, no. 2, pp. 148-153.

Авторы:

Боровицкий В.С. — д.м.н., главный научный сотрудник ФКУ «Научно-исследовательский институт Федеральной службы исполнения наказаний», Москва, Россия

Разин М.П. — д.м.н., профессор, проректор по научной, инновационной работе и связям с практическим здравоохранением, заведующий кафедрой детской хирургии ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Киров, Россия

Authors:

Borovitsky V.S., PhD, MD (Medicine), Main Researcher, Research Institute of the Federal Penitentiary Service, Moscow, Russian Federation

Razin M.P., PhD, MD (Medicine), Professor, Vice-Rector for Research, Innovation Work and Relations with Practical Healthcare, Head, Department of Pediatric Surgery, Kirov State Medical University Kirov, Russian Federation

Поступила 07.10.2025

Отправлена на доработку 10.11.2025

Принята к печати 11.11.2025

Received 07.10.2025

Revision received 10.11.2025

Accepted 11.11.2025

ЭКСПРЕССИЯ мРНК CD16A, CD16B, ICAM1, CD38, FoxP3 В ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ БОЛЬНЫХ СВЕТЛОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ПОЧКИ

Амоев З.В.¹, Алясова А.В.², Новиков Д.В.³, Школа О.О.⁴,
Селиванова С.Г.³, Калугин А.В.⁴, Новиков В.В.^{3,4}

¹ ФГБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства»,
Нижний Новгород, Россия

² ФГАОУ ВО «Первый Московский медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства
здравоохранения РФ, Москва, Россия

³ ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии
имени академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород, Россия

⁴ ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет
имени Н.И. Лобачевского», г. Нижний Новгород, Россия

Резюме. Диагностика рака почки представляет значительные трудности, поскольку симптомы заболевания могут появляться только в запущенной стадии. Все большее внимание уделяется поиску маркеров, позволяющих быстро и эффективно диагностировать опухоль, прогнозировать течение заболевания, в числе которых можно рассматривать определение в опухолевой ткани экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) генов, регулирующих иммунный ответ. Цель исследования: оценить экспрессию мРНК *CD16A*, *CD16B*, *ICAM1*, *CD38*, *FoxP3* в опухолевой ткани больных светлоклеточным раком почки. Под наблюдением находилось 400 больных в возрасте 45-68 лет с гистологически подтвержденным светлоклеточным почечноклеточным раком. В 73% случаев (292/400) была выявлена I-II стадия заболевания. Большинству пациентов была выполнена радикальная нефрэктомия (279/400 – 69,8%). Преобладали опухоли G2 – 57,3% наблюдений (229/400). Перед выполнением исследования все пациенты подписали информированное согласие. Образцы опухолевой ткани в объеме 3 мм³ забирали в день выполнения хирургического вмешательства. В полученных образцах в реальном режиме времени с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией определяли уровень мРНК. В качестве гена домашнего хозяйства использовали ген убиквитин-лигазы С (*UBC*), он же применялся в качестве положительного контроля. Уровень мРНК рассчитывали в относительных единицах. Статистическую обработку результатов проводили с по-

Адрес для переписки:

Алясова Анна Валерьевна
ФГАОУ ВО «Первый Московский медицинский
университет имени И.М. Сеченова» Министерства
здравоохранения РФ
119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, 6.
Тел.: 8 (920) 252-42-48.
E-mail: alyasovaav68@mail.ru

Address for correspondence:

Anna V. Alyasova
Sechenov First Moscow State Medical University
6 Bolshaya Pirogovskaya St
Moscow
119435 Russian Federation
Phone: +7 (920) 252-42-48.
E-mail: alyasovaav68@mail.ru

Образец цитирования:

З.В. Амоев, А.В. Алясова, Д.В. Новиков, О.О. Школа,
С.Г. Селиванова, А.В. Калугин, В.В. Новиков
«Экспрессия мРНК *CD16A*, *CD16B*, *ICAM1*, *CD38*,
FoxP3 в опухолевой ткани больных светлоклеточным
раком почки» // Медицинская иммунология, 2026. Т. 28,
№ 2. С. 413-422. doi: 10.15789/1563-0625-EOM-3293

© Амоев З.В. и соавт., 2026

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

Z.V. Amoev, A.V. Alyasova, D.V. Novikov, O.O. Shkola,
S.G. Selivanova, A.V. Kalugin, V.V. Novikov "Expression
of mRNA *CD16A*, *CD16B*, *ICAM1*, *CD38*, *FoxP3* in tumor
tissue of patients with clear cell renal cell carcinoma", *Medical
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2026,
Vol. 28, no. 2, pp. 413-422.
doi: 10.15789/1563-0625-EOM-3293

© Amoev Z.V. et al., 2026

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

DOI: 10.15789/1563-0625-EOM-3293

мощью программ Statistica v.10.0 и MS Excel 2010. Наиболее часто в опухолевой ткани была выявлена экспрессия мРНК *CD16A* (100%), мРНК *CD38* (93,3%, 280/300), мРНК *CD16B* (92%, 276/300), реже всего – мРНК *FoxP3* (56%, 168/300). Частота детектирования мРНК *ICAM1* – 84,7% (254/300). При оценке выявляемости мРНК тестируемых генов у больных с разными размерами первичного очага в ткани почки по системе TNM, разными стадиями заболевания, прогнозом, степенью злокачественности опухоли и разным исходом заболевания обнаруженные различия детекции сохранялись. Частота детекции мРНК *FoxP3* возрастала у лиц с IV стадией распространенности опухолевого процесса, но оставалась ниже частоты детекции мРНК *CD16A*, *CD16B*, *ICAM1*, *CD38*. В опухолях больных светлоклеточным раком почки была выявлена высокая частота детекции мРНК *CD16A*, *CD16B*, *CD38* и низкая экспрессия мРНК *FoxP3* независимо от ряда клинических и морфологических предикторов прогноза заболевания.

Ключевые слова: мРНК *CD16A*, *CD16B*, *ICAM1*, *CD38*, *FoxP3*, светлоклеточный рак почки

EXPRESSION OF mRNA *CD16A*, *CD16B*, *ICAM1*, *CD38*, *FoxP3* IN TUMOR TISSUE OF PATIENTS WITH CLEAR CELL RENAL CELL CARCINOMA

Amoev Z.V.^a, Alyasova A.V.^b, Novikov D.V.^c, Shkola O.O.^d,
Selivanova S.G.^c, Kalugin A.V.^d, Novikov V.V.^{c, d}

^a Volga District (Privolzhsky) Medical Center, Federal Medical-Biological Agency, Nizhny Novgorod, Russian Federation

^b Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

^c I. Blokhina Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation

^d N. Lobachevsky National Research Nizhny Novgorod State University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Abstract. Diagnosis of kidney cancer presents significant difficulties, since symptoms of the disease may appear only at an advanced stage. Special attention is paid to the search for biomarkers that allow for rapid and effective tumor diagnosis and disease prognosis, including detection of mRNAs expressed by genes regulating the immune response. The aim of present study was to evaluate expression of *CD16A*, *CD16B*, *ICAM1*, *CD38*, *FoxP3* mRNAs in tumor samples of the patients with clear cell renal cell carcinoma. The study included 400 patients aged 45–68 years with histologically confirmed clear cell renal cell carcinoma, mainly at stage I–II (73%, 292/400), grade 2 (57.3% of observations, 229/400). Most patients underwent radical nephrectomy (279/400, 69.8%). All patients have signed an informed consent before the study. Tumor tissue samples (3 mm³) were collected on the day of surgery. The mRNA was obtained from tumor samples, and detected by real-time reverse transcription-PCR technique, being calculated in arbitrary units. The ubiquitin ligase C (*UBC*) gene was used as a housekeeping gene and positive control. Statistical processing of the results was performed using Statistica v.10.0 and MS Excel 2010. The most frequently expressed mRNAs in the tumor tissue were as follows: *CD16A* (100%); *CD38* mRNA (93.3%, 280/300); *CD16B* mRNA (92%, 276/300), and the least frequently detected mRNA was *FoxP3* (56%, 168/300). The detection rate of *ICAM1* mRNA was 84.7% (254/300). The revealed differences in mRNA detection still persisted when comparing expression of distinct mRNAs in patients with different size of primary lesion, according to the TNM classification, different stages of the disease, its prognosis, degree of tumor malignancy and different outcomes of the disease. The frequency of *FoxP3* mRNA detection was increased in patients with stage IV tumors, but it remained lower than the frequency of *CD16A*, *CD16B*, *ICAM1*, *CD38* mRNA detection. In malignant tissues of patients with clear cell renal cell carcinoma, we have found a highly frequent detection of mRNAs for *CD16A*, *CD16B*, *CD38*, along with low expression of *FoxP3* mRNA, regardless of numerous clinical and morphological predictors of the disease prognosis.

Keywords: clear-cell renal cell carcinoma, mRNA *CD16A*, *CD16B*, *ICAM1*, *CD38*, *FoxP3*

Введение

Почечноклеточный рак (ПКР) — одно из сложно диагностируемых заболеваний почки, симптомы которого появляются только при большой распространенности опухоли [10]. Нередко (до 50% случаев) ПКР является случайной находкой при выполнении ультразвукового исследования, компьютерной или магнитно-резонансной томографии, но эти методы не позволяют надежно дифференцировать доброкачественные или злокачественные новообразования. Исследование ткани опухоли в послеоперационном периоде или после выполнения биопсии позволяет установить диагноз заболевания. В последние годы все больше внимания уделяется поиску маркеров, позволяющих быстро и эффективно диагностировать опухоль, прогнозировать течение заболевания, в качестве которых, в том числе, можно рассматривать определение в опухолевой ткани мРНК генов, регулирующих иммунный ответ. Однако в доступной литературе имеется небольшое количество исследований, проведенных на опухолевой ткани у больных ПКР.

Цель исследования — оценить экспрессию мРНК *CD16A*, *CD16B*, *ICAM1*, *CD38*, *FoxP3* в опухолевой ткани больных светлоклеточным раком почки

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 400 больных в возрасте 45-68 лет с гистологически подтвержденным светлоклеточным ПКР. Для обследования пациентов применялись стандартные лабораторно-инструментальные исследования. Пациенты, включенные в исследование, впервые поступили в стационар и не получали ранее противоопухолевого лечения. Согласно классификации TNM (8-е издание, 2017) I стадия заболевания была установлена в 46,3% случаев (185 человек), II — 26,7% (107 больных), III — 19,5% (78 больных), IV — 7,5% (30 пациентов). У большинства пациентов имел место благоприятный (200 наблюдений — 50%) или промежуточный (190 — 47,5%) прогноз заболевания по классификации IMDC (2009). Больным была выполнена радикальная нефрэктомия (279 случаев — 69,8%), резекция почки (121 случай — 30,3%), тромбэктомия из нижней полой вены или правого предсердия (163 случаев — 40,8%). По данным послеоперационного морфологического исследования размер опухоли был оценен как pT1 у 185 человек (46,3%), pT2 — у 111 (27,8%), pT3 — у 98 (24,4%), pT4 — у 6 больных (1,5%). В соответствии с рекомендациями ВОЗ/Международного общества урологических патологов (2016) степень злокачественности опухоли оценивалась по четырех-

ступенчатой градирующей системе (Grade 1-4). Опухоли, оцененные как G1, были выявлены у 45 человек (11,3%), G2 — у 229 (57,3%), G3 — у 105 (26,3%), G4 — у 17 пациентов (4,3%), у четырех человек степень градации опухоли не определена. Перед выполнением исследования все пациенты подписали информированное согласие, одобренное локальным этическим комитетом Приволжского окружного медицинского центра ФМБА России. Исследование проводилось согласно этическим принципам, установленным Хельсинкской декларацией (принятой в июне 1964 г., Хельсинки, Финляндия и пересмотренной в октябре 2013 г., Форталеза, Бразилия) и Федеральному закону от 05.07.1996 №86-ФЗ (ред. 37 от 19.07.2011) «О государственном регулировании в области генно-инженерной деятельности».

Образцы опухолевой ткани в объеме 3 мм³ забирали в день выполнения хирургического вмешательства и помещали их в физиологический раствор.

В полученных образцах в реальном режиме времени с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией определяли уровень экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) в соответствии с предложенным ранее методом [5]. Для выделения тотальной РНК использовался набор «РНК-Экстран» (ООО «НПФ Синтол», Россия) согласно рекомендациям производителя. Оценивалось содержание матричной РНК (мРНК) *CD16A*, *CD16B*, *FoxP3*, *CD38*, *ICAM1*. Выбор мРНК тестируемых генов был обусловлен тем, что *CD16* участвует в реализации противоопухолевого иммунного ответа, *CD38*, *ICAM1* — в межклеточных взаимодействиях иммунокомпетентных клеток, а *FoxP3* — в отрицательной регуляции иммунного ответа, что позволяет выявить некоторые особенности функционирования иммунной системы у больных раком почки. В качестве гена домашнего хозяйства использовали ген убиквитин-лигазы *C (UBC)*, он же применялся в качестве положительного контроля. Уровень мРНК рассчитывали в относительных единицах методом $\Delta\Delta Ct$ с учетом эффективности реакции, которая определялась методом последовательных разбавлений, относительно генов домашнего хозяйства по формуле $2\Delta Ct$.

Для устранения погрешности, вносимой дозаторами при смешивании микрообъемов, общую смесь готовили из расчета на одну пробу больше, чем необходимо. Первичная структура используемых праймеров и зондов представлена в таблице 1. Олигонуклеотиды синтезировали в ООО «НПФ СИНТОЛ» (Россия).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программ Statistica v.10.0 и

ТАБЛИЦА 1. ОЛИГОНУКЛЕОТИДЫ, ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЕЙ мРНК ИССЛЕДУЕМЫХ ГЕНОВ
TABLE 1. OLIGONUCLEOTIDES USED TO DETERMINE mRNA LEVELS OF THE GENES STUDIED

Структура олигонуклеотидов Structure of oligonucleotides		
Ген Gene	Олигонуклеотид Oligonucleotide	Первичная структура (5'-3') Primary structure
CD16A	FAB	GCTCTGCTACTTCTAGTTTCA
	RA	CACTGTCCTTCTCGAGCACC
	FAB Z	ROX-CTGTGGTGTTCCTGGAGCCTCAATGGTA-BHQ-2
CD16B	FAB	GCTCTGCTACTTCTAGTTTCA
	RB	CACTGTCCTTCTCAAGCACG
	FAB Z	ROX-CTGTGGTGTTCCTGGAGCCTCAATGGTA-BHQ-2
ICAM-1	ICAM F	GAGCTTCGTGCTCCTGTATGG
	ICAM R	CTCATACCGGGGGGAGAGCA
	ICAM Z	ROX-CCCATTGCCCGAGCTCAAGTGTCTAAAGGA-BHQ-2
CD38	CD38 FZ	ATGAGACATGTAGACTGCCA
	CD38 RZ	CCAAAGAAGAATCTTGTTGC
	CD38 Z	ROX-AAACATCCTTGCAACACTTGAAGAAGAC-BHQ-2
FoxP3	FoxP3 F	GAGAAGCTGAGTGCCATGCA
	FoxP3 R	GGAGCCCTTGTCGGATGAT
	FoxP3 Z	FAM-TGCCATTTTCCCAGCCAGGTGG-BHQ-1
UBC	UBC F	GCACAGCTAGTCCGTCGCA
	UBC R	TGCATTGTCAAGTGACGAT
	UBC Z	CY5-ATTTGGGTGCGAGTTCTTGTGTTGTGGAT-BHQ-2

MS Excel 2010. Для оценки встречаемости мРНК исследуемых генов рассчитывали относительные частоты их выявления. Для анализа различий относительных частот обнаружения мРНК в группах использовали двусторонний (двухходовый) тест критерия сравнения пропорций. Для анализа различий абсолютных частот детекции мРНК в группах применяли критерий χ^2 по Пирсону или двусторонний тест точного критерия Фишера. Доверительный интервал выбирали равным 0,95. Различия считали статистически значимыми при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты

Исследование частоты выявления мРНК *CD16A*, *CD16B*, *ICAM1*, *CD38*, *FoxP3* в образцах опухоли показало, что мРНК тестируемых генов детектировались с различной частотой. Наиболее часто в опухолевой ткани были выявлены мРНК *CD16A* (100%), мРНК *CD38* (93,2%, 373/400), мРНК *CD16B* (92%, 368/400), реже всего – мРНК *FoxP3* (56%, 224/400). Частота детектирования мРНК *ICAM1* – 84,5% (338/400).

Проведен анализ детектирования мРНК тестируемых генов у лиц с разными стадиями ПКР (табл. 2). Следует отметить, что независимо от

стадии заболевания наиболее часто была выявлена мРНК *CD16A* (100% наблюдений в каждой стадии), следующим по частоте встречаемости во всех стадиях была мРНК *CD38* (88,5-100% случаев) и третьей, наиболее часто детектируемой мРНК, оказалась мРНК *CD16B* (75,6-100% наблюдений). Реже всего во всех стадиях заболевания встречалась мРНК *FoxP3* (42,2-63,3% случаев).

Частота детекции мРНК *ICAM1* уменьшалась со II стадии заболевания. У больных III стадией ПКР имело место снижение ($p < 0,05$), по сравнению с I стадией, экспрессии мРНК *CD16B* (в 1,3 раза). Кроме того, статистически значимо уменьшалась выявляемость мРНК *CD38* и мРНК *ICAM1*. У больных с IV стадией ПКР, напротив, возрастала ($p < 0,05$) частота детекции мРНК *CD16B*, *CD38*, *FoxP3* (в 1,5 раза), причем мРНК *CD16B*, *CD38* были обнаружены во всех образцах удаленных опухолей.

Проведен индивидуальный анализ экспрессии мРНК генов у лиц с разной стадией заболевания. В подгруппе больных с III стадией ПКР в 3,5 раза повышалась ($p < 0,05$) доля лиц с отсутствием экспрессии мРНК одного тестируемого гена. В 5,4 раза ($p < 0,05$) чаще имело место отсут-

ТАБЛИЦА 2. ЧАСТОТА ОБНАРУЖЕНИЯ мРНК CD16A, CD16B, ICAM1, TNF, CD38, FoxP3 В ТКАНИ ОПУХОЛЕЙ БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМИ СТАДИЯМИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

TABLE 2. FREQUENCY OF DETECTION OF mRNA CD16A, CD16B, ICAM1, CD38, FoxP3 IN TUMOR TISSUE OF PATIENTS WITH DIFFERENT STAGES OF THE DISEASE

мРНК mRNA	Стадии светлоклеточного рака почки Stages of clear cell renal cell carcinoma			
	I, n = 185	II, n = 107	III, n = 78	IV, n = 30
CD16A	185 (100%)	107 (100%)	78 (100%)	30 (100%)
CD16B	178 (96,2%)	87 (81,3%)* p < 0,0001	59 (75,6%)* p < 0,0001	30 (100%)* p = 0,048
ICAM1	160 (86,4%)	87 (81,3%)	59 (75,6%)* p = 0,039	23 (76,7%)
CD38	178 (96,2%)	95 (88,7%)	69 (88,5%)* p = 0,026	30 (100%)* p = 0,048
FoxP3	78 (42,2%)	55 (51,4%)	39 (50,0 %)	19 (63,3 %)* p = 0,03

Примечание. * – различия статистически значимы по сравнению с I стадией (p < 0,05).

Note. *, differences are statistically significant compared to stage I (p < 0.05).

ТАБЛИЦА 3. ОТСУТСТВИЕ ДЕТЕКЦИИ мРНК CD16A, CD16B, ICAM1, CD38, FoxP3 В ТКАНИ ОПУХОЛЕЙ БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМИ СТАДИЯМИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

TABLE 3. ABSENCE OF DETECTION OF mRNA CD16A, CD16B, ICAM1, CD38, FoxP3 IN TUMOR TISSUE OF PATIENTS WITH DIFFERENT STAGES OF THE DISEASE

мРНК mRNA	Стадии светлоклеточного рака почки Stages of clear cell renal cell carcinoma			
	I, n = 185	II, n = 107	III, n = 78	IV, n = 30
Отсутствие детекции мРНК 1 гена No detection of mRNA of 1 gene	50 (27,0%)	24 (22,4%)	6 (7,7%)* p < 0,0001	12 (40,0%)
Отсутствие детекции мРНК 2 генов No detection of mRNA of 2 genes	26 (14,1%)	16 (15,0%)	2 (2,6%)* p = 0,001	1 (3,3%)* p = 0,043
Отсутствие детекции мРНК 3 генов No detection of mRNA of 3 genes	38 (20,5%)	12 (11,2%)* p = 0,035	6 (7,7%)* p = 0,005	8 (26,7%)
Отсутствие детекции мРНК 5 генов и более No detection of mRNA of 5 genes and more	33 (17,9%)	20 (18,7%)	39 (50,0%)* p < 0,0001	0 (0%)* p < 0,0001
Все мРНК детектированы All mRNAs were detected	38 (20,5%)	35 (32,7%)* p = 0,023	25 (32,0%)	9 (30,0%)

Примечание. * – различия статистически значимы по сравнению с I стадией (p < 0,05).

Note. *, differences are statistically significant compared to stage I (p < 0.05).

ствие детекции мРНК 2 генов, в 2,7 раза – мРНК 3 генов, в 2,8 раза – мРНК 5 и более генов, особенно мРНК FoxP3. Среди пациентов с IV стадией значительно реже (в 4,3 раза, p < 0,05), чем в I стадии, встречались лица с отсутствием детекции 2 мРНК тестируемых генов, отсутствие экспрессии мРНК 5 и более тестируемых генов в этой подгруппе не наблюдалось.

Индивидуальный анализ детектирования мРНК генов у лиц с разной стадией заболевания представлен в таблице 3.

К III стадии заболевания снижалось число лиц, у которых отсутствовала экспрессия мРНК 1-3 тестируемых генов одновременно. В этой группе увеличивалась также доля больных с отсутствием экспрессии мРНК 5 генов и более.

Оценка выявляемости мРНК генов у больных с разными размерами первичного очага в ткани почки по системе TNM (табл. 4) показала сходные закономерности – наиболее частое детектирование мРНК *CD16A*, *CD16B*, *CD38*, независимо от классификации первичного очага по системе TNM, причем мРНК *CD16A* детектировалась у всех пациентов.

При достижении опухолью размера pT2 имело место возрастание ($p < 0,05$) частоты детекции мРНК *CD38* и мРНК *FoxP3* (в 1,4 раза). У больных с опухолями pT3 отмечено снижение выявляемости мРНК *CD16B*, *CD38* на фоне повышения частоты детекции мРНК *FoxP3* (в 1,3 раза). У лиц, опухоли которых были расценены как pT4, возрастала частота экспрессии мРНК *CD38* и мРНК *FoxP3* (в 1,6 раза).

Проанализирована частота выявляемости мРНК тестируемых генов у больных с опухолями разной степени злокачественности (табл. 5).

По мере повышения степени злокачественности новообразования наблюдалось снижение выявляемости мРНК *ICAM1* в 1,4 раза ($p < 0,05$). Кроме того, обращало внимание статистически значимое снижение частоты детекции мРНК *CD16B*, *ICAM1*, *CD38*, *FoxP3* у больных с опухолями G3 по сравнению с опухолями G1.

Проведен анализ частоты встречаемости мРНК тестируемых генов у лиц с различным прогнозом заболевания. Чаще всего во всех подгруппах выявлялась мРНК *CD16A*, *CD16B*, *CD38*. Обращало внимание, что в группе лиц с неблагоприятным прогнозом возрастала ($p < 0,05$) частота встречаемости мРНК *FoxP3* (в 1,8 раза), по

ТАБЛИЦА 4. ЧАСТОТА ОБНАРУЖЕНИЯ мРНК *CD16A*, *CD16B*, *ICAM1*, *CD38*, *FoxP3* В ТКАНИ ОПУХОЛЕЙ БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМ РАЗМЕРОМ НОВООБРАЗОВАНИЯ ПО СИСТЕМЕ TNM

TABLE 4. FREQUENCY OF DETECTION OF mRNA *CD16A*, *CD16B*, *ICAM1*, *CD38*, *FoxP3* IN TUMOR TISSUE OF PATIENTS WITH DIFFERENT TUMOR SIZES ACCORDING TO THE TNM SYSTEM

мРНК mRNA	Размер опухоли почки по системе TNM Kidney tumor size according to the TNM system			
	pT1, n = 185	pT2, n = 111	pT3, n = 98	pT4, n = 6
<i>CD16A</i>	185 (100%)	111 (100%)	98 (100%)	6 (100%)
<i>CD16B</i>	178 (96,2%)	89 (72,1%)* $p < 0,0001$	86 (88%)* $p = 0,01$	6 (100%)
<i>ICAM1</i>	160 (86,4%)	89 (72,1%)	76 (78%)	4 (67%)
<i>CD38</i>	178 (96,2%)	111 (100%)* $p < 0,001$	88 (90%)* $p = 0,039$	6 (100%)
<i>FoxP3</i>	78 (42,2%)	67 (60,4%)* $p < 0,003$	55 (56%)* $p = 0,026$	4 (67%)*

Примечание * – различия статистически значимы по сравнению с pT1 ($p < 0,05$).

Note. *, the differences are statistically significant compared to pT1 ($p < 0.05$).

ТАБЛИЦА 5. ЧАСТОТА ОБНАРУЖЕНИЯ мРНК *CD16A*, *CD16B*, *ICAM1*, *CD38*, *FoxP3* В ТКАНИ ОПУХОЛЕЙ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

TABLE 5. FREQUENCY OF DETECTION OF mRNA *CD16A*, *CD16B*, *ICAM1*, *CD38*, *FoxP3* IN TUMOR TISSUE OF VARYING DEGREES OF MALIGNANCY

мРНК mRNA	Степень злокачественности опухоли Degree of tumor malignancy		
	G1, n = 45	G2, n = 229	G3, n = 105
<i>CD16A</i>	45 (100%)	229 (100%)	105 (100%)
<i>CD16B</i>	45 (100%)	219 (96%)*, $p = 0,01$	76 (72,3%)*, $p < 0,0001$
<i>ICAM1</i>	45 (100%)	200 (87%)*, $p < 0,0001$	75 (71,4%)*, $p < 0,0001$
<i>CD38</i>	45 (100%)	213 (93%)*, $p = 0,001$	95 (90,0%)*, $p < 0,0001$
<i>FoxP3</i>	33 (73%)	132 (58%)*, $p = 0,043$	43 (40,9%)*, $p < 0,0001$

Примечание. * – различия статистически значимы по сравнению с I степенью злокачественности ($p < 0,05$).

Note. *, differences are statistically significant compared to grade I malignancy ($p < 0.05$).

ТАБЛИЦА 6. ЧАСТОТА ОБНАРУЖЕНИЯ мРНК CD16A, CD16B, ICAM1, CD38, FoxP3 В ТКАНИ ОПУХОЛЕЙ БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМ ПРОГНОЗОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ

TABLE 6 FREQUENCY OF DETECTION OF mRNA CD16A, CD16B, ICAM1, CD38, FoxP3 IN TUMOR TISSUE OF PATIENTS WITH DIFFERENT DISEASE PROGNOSIS

мРНК mRNA	Прогноз заболевания Disease prognosis		
	Благоприятный Favorable n = 200	Промежуточный Intermediate n = 190	Неблагоприятный Adverse n = 10
CD16A	200 (100%)	190 (100%)	10 (100%)
CD16B	189 (95%)	168 (88%)*, p = 0,03	10 (100%)
ICAM1	177 (89%)	149 (78%)*, p = 0,007	6 (70%)*, p = 0,038
CD38	191 (96%)	171 (90%)*, p = 0,034	10 (100%)
FoxP3	114 (57%)	104 (55%)	10 (100%)*, p < 0,0001

Примечание. * – различия статистически значимы по сравнению с подгруппой с благоприятным прогнозом (p < 0,05).

Note. *, differences are statistically significant compared to the subgroup with a favorable prognosis (p < 0.05).

ТАБЛИЦА 7. ЧАСТОТА ОБНАРУЖЕНИЯ мРНК CD16A, CD16B, ICAM1, CD38, FoxP3 В ТКАНИ ОПУХОЛЕЙ У БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМ ИСХОДОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ

TABLE 7. FREQUENCY OF DETECTION OF mRNA CD16A, CD16B, ICAM1, CD38, FoxP3 IN TUMOR TISSUE IN PATIENTS WITH DIFFERENT DISEASE OUTCOMES

мРНК mRNA	Прогрессия Progression n = 83	Не было прогрессии There was no progression n = 317
CD16A	83 (100%)	317 (100%)
CD16B	68 (81,9%)	301 (95%)*, p < 0,0001
ICAM1	57 (68,7%)	282 (89%)*, p < 0,0001
CD38	79 (95,2%)	298 (94%)
FoxP3	26 (31,3%)	195 (61,5%)*, p < 0,0001

Примечание. * – различия статистически значимы при сравнении групп между собой (p < 0,05).

Note. *, differences are statistically significant when comparing groups with each other (p < 0.05).

сравнению с подгруппой с благоприятным прогнозом (табл. 6), но в 1,3 раза снижалась частота детекции мРНК ICAM1.

Выполнена оценка исходной частоты детекции мРНК тестируемых генов у больных с наличием или отсутствием прогрессии заболевания в течение 3 лет после выполнения оперативного вмешательства (табл. 7).

Следует отметить, что у лиц, не имевших прогрессии заболевания в течение периода наблюдения, мРНК большинства тестируемых генов были детектированы значительно чаще, чем в группе, имевшей прогрессию опухоли. Для мРНК CD16B это различие составило 1,2 раза, для мРНК ICAM1 – 1,3, для мРНК FoxP3 – 2,0.

Нами также были определены и проанализированы уровни мРНК тестируемых генов

в опухолевой ткани. Результаты исследования мРНК CD16A и CD16B представлены нами ранее [1], остальные данные будут изложены в последующих публикациях.

Обсуждение

Проведенные исследования показали, что в опухолевых очагах ПКР чаще всего детектировались мРНК CD16A, CD16B и CD38. Выявляемость перечисленных мРНК оставалась наиболее высокой в каждой подгруппе независимо от стадии заболевания, размера первичной опухоли, степени злокачественности новообразования, прогноза, безпрогрессивного течения или прогрессии ПКР.

Известно, что CD16A участвует в реализации антителозависимой клеточной цитотоксичности, направленной на опухолевые и вирусин-

фицированные клетки [6, 11]. Молекула CD16B (FCGR3B) является молекулярным маркером нейтрофилов, экспрессируется на низком уровне на базофилах и выявляется на эозинофилах после индукции IFN γ . Роль молекул CD16B в воспалительной реакции остается малоизученной, однако нетоз нейтрофилов может быть индуцирован через CD16B и Mac-1 [8]. Нейтрофилы, циркулирующие в периферической крови и опухолеассоциированные нейтрофилы с высоким уровнем экспрессии CD16B способны оказывать проопухолевое действие путем супрессии Т-клеточной пролиферации через механизм, связанный с остановкой клеточного цикла, но не индукцией апоптоза [7].

CD38 – трансмембранный гликопротеин, который участвует в передаче сигналов пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, регуляции иммунного ответа, процессах адгезии и клеточного метаболизма. Можно предположить, что увеличение уровня мРНК *CD38* направлено, как и возрастание количества мРНК *CD16A*, на оптимизацию иммунного ответа больных ПКР в условиях опухолевого роста. Активация гена *CD38* ранее выявлена в экспериментах с клетками рака толстого кишечника (линии HR8348 и HCT116) [2].

Реже всего удавалось выявить в образцах опухоли ПКР мРНК *FoxP3*. *FoxP3* является главным регулирующим геном для развития и функционирования Т-регуляторных клеток (Treg), а также наиболее точным маркером для их идентификации. У больных светлоклеточным ПКР белок FoxP3 участвует в формировании иммуносупрессивного опухолевого микроокружения (ТМЕ), а, возможно, и в прогрессировании опухоли посредством прямого воздействия на пролиферацию и миграцию злокачественных клеток [4]. Повышение уровня FoxP3 является фактором негативного прогноза заболевания. Однако по данным Shakiryan N.H. и соавт. (2022) мутантные фенотипы опухолей почек могут способствовать значительному снижению уровней FoxP3⁺ Т-клеток в ядре опухоли, строме и интерфейсе опухоль-stroma [3].

При анализе выявляемости мРНК тестированных генов в зависимости от стадии заболевания обращало внимание снижение детекции большинства мРНК у лиц с III стадией ПКР. При индивидуальном анализе оказалось, что у больных этой группы имеет место более частое отсутствие детекции генов, чем в начальных стадиях ПКР или при метастатическом процессе. Сходные изменения детекции мРНК генов имели место у больных с опухолями pT3, а также у лиц с опухолями G3. Однако в прогностически неблагоприятных случаях наблюдалось возрастание в опу-

холевой ткани частоты детекции мРНК *FoxP3*. Снижение выявляемости мРНК свидетельствовало о том, что в опухоли и ее микроокружении уменьшалось число клеток, для которого было характерно наличие определенных мРНК. Возможной причиной могло являться изменение лимфоидной инфильтрации опухоли, в том числе изменение соотношения отдельных популяций лимфоцитов в ТМЕ. По данным Yue Y. и соавт. (2022), существуют определенные различия лимфоидной инфильтрации первичной опухоли и метастазов ПКР [12]. Возможно, изменения лимфоидной инфильтрации играют определенную роль в патогенезе ПКР. Подтверждением этого предположения являются различия в детекции мРНК у больных с наличием прогрессии заболевания в течение трех лет после операции и лиц, не имевших дальнейшего развития опухолевого процесса. В группе с прогрессией ПКР чаще наблюдалась потеря детекции мРНК большинства тестированных генов, что свидетельствовало о более значительном нарушении регуляции иммунного ответа, приводящем к дальнейшему опухолевому росту.

Частота детекции мРНК *ICAM1* занимала промежуточное положение. ICAM-1 – мембранный гликопротеин, который экспрессируется клетками иммунной системы – Т-лимфоцитами и моноцитами, а также рядом других клеток (фибробластами, кератиноцитами, эндотелиальными и эпителиальными клетками) и вовлечен в клеточные адгезивные контакты, а также в процессы адгезии между клеткой и межклеточным матриксом, клеточной сигнализации и иммунном ответе. Взаимодействие между ICAM-1 и его лигандом адгезии опухолевых клеток к сосудистому эндотелию и их последующему метастазированию [9]. Повышенная экспрессия ICAM-1 может отражать активацию противоопухолевого иммунитета и делает опухолевые клетки более чувствительными к лимфоцитарно-опосредованному лизису. Вероятно, снижение выявляемости мРНК *ICAM1* при неблагоприятном прогнозе заболевания свидетельствует о глубоком нарушении иммунного ответа у пациентов в этой подгруппе.

Заключение

Таким образом, выявлена сигнатура трех генов (*CD16A*, *CD16B*, *CD38*), мРНК которые с высокой частотой детектируются в разных подгруппах больных светлоклеточным раком почки. Кроме того, у больных ПКР имеет место низкая экспрессия мРНК *FoxP3*, однако в группе с опухолями высокой степени злокачественности частота детекции мРНК *FoxP3* возрастает.

Список литературы / References

1. Алясова А.В., Амоев З.В., Школа О.О., Новиков Д.В., Селиванова С.Г., Новиков В.В. Матричные РНК генов FCGR3A и FCGR3B как мониторинговые маркеры течения светлоклеточного рака почки (пилотное исследование) // Современные технологии в медицине, 2022. Т. 14, № 3. С. 22-27. [Alyasova A.V., Amoev Z.V., Shkola O.O., Novikov D.V., Selivanova S.G., Novikov V.V. Messenger RNA of FCGR3A and FCGR3B genes as monitoring markers of clear cell renal adenocarcinoma (a pilot study). *Sovremennye tehnologii v medicine = Modern Technologies in Medicine*, 2022, Vol. 14, no. 3, pp. 22-27. (In Russ.)]
2. Шумилова С.В., Перенков А.Д., Сахарнов Н.А., Новиков Д.В., Ексина К.И., Филатова Е.Н., Барышников А.Ю., Новиков В.В. Особенности экспрессии генов дифференцировочных молекул в клеточных линиях, полученных от больных раком толстого кишечника // Вестник Нижегородского университета имени Н.И. Лобачевского, 2012. Т. 3, № 2. С. 241-245. [Shumilova S.V., Perenkov A.D., Sakharnov N.A., Novikov D.V., Eksina K.I., Filatova E.N., Baryshnikov A.Yu., Novikov V.V. Features of the expression of genes of differentiation molecules in cell lines obtained from patients with colon cancer. *Vestnik Nizhegorodskogo universiteta imeni N.I. Lobachevskogo = Bulletin of the Nizhny Novgorod University named after N.I. Lobachevsky*, 2012, Vol. 3, no. 2, pp. 241-245. (In Russ.)]
3. Chakiryan N.H., Hajiran A., Kim Y., Aydin A.M., Zemp L., Katende E., Nguyen J., Fan W., Cheng C.H., Lopez-Blanco N., Chahoud J., Spiess P.E., Fournier M., Dhillon J., Wang L., Moran-Segura C., Mulé J., Du D., Yoder S.J., Berglund A., Teer J.K., Manley B.J. Correlating immune cell infiltration patterns with recurrent somatic mutations in advanced clear cell renal cell carcinoma. *Eur. Urol. Focus*, 2022, Vol. 8, no. 3, pp. 2784-2793.
4. Chen J., Zhu C., He Y., Huang L., Wang W., Huang S. FOXP3 as a prognostic marker and therapeutic target in immunogenic cell death modulation for clear cell renal cell carcinoma. *Discov. Oncol.*, 2025, Vol. 16, 102. doi: 10.1007/s12672-025-01831-w.
5. Chomczynski P., Sacchi N. The single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction: twenty-something years on. *Nat. Protoc.* 2006, Vol. 1, no. 2, pp. 581-585.
6. Golay J., Valgardsdottir R., Musaraj G., Giupponi D., Spinelli O., Introna M. Human neutrophils express low levels of FcγRIIIA, which plays a role in PMN activation. *Blood*, 2019, Vol. 133, no. 13, pp. 1395-1405.
7. Lecot P., Sarabi M., Abrantes M.P., Mussard J., Koenderman L., Caux C., Bendriss-Vermare N., Michallet M.-C. Neutrophil heterogeneity in cancer: from biology to therapies. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 2155. doi: 10.3389/fimmu.2019.02155.
8. Millrud C.R., Kagedal A., Georén S.K., Winqvist O., Uddman R., Razavi R., Munck-Wikland E., Cardell L.O. NET-producing CD16high CD62Ldim neutrophils migrate to tumor sites and predict improved survival in patients with HNSCC. *Int. J. Cancer*, 2017, Vol. 140, no. 11, pp. 2557-2567.
9. Qiu Z., Wang Y., Zhang Z., Qin R., Peng Y., Tang W., Xi Y., Tian G., Zhang Y. Roles of intercellular cell adhesion molecule-1 (ICAM-1) in colorectal cancer: expression, functions, prognosis, tumorigenesis, polymorphisms and therapeutic implications. *Front. Oncol.*, 2022, Vol. 12, 1052672. doi: 10.3389/fonc.2022.1052672.
10. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J. Clin.*, 2018, Vol. 68, no. 1, pp. 7-30.
11. Wu J., Mishra H.K., Walcheck B. Role of ADAM17 as a regulatory checkpoint of CD16A in NK cells and as a potential target for cancer immunotherapy. *J. Leukoc. Biol.*, 2019, Vol. 105, no. 6, pp. 1297-1303.
12. Yue Y., Cai X., Lu C., Sechi L.A., Solla P., Li S. Unraveling the prognostic significance and molecular characteristics of tumor-infiltrating B lymphocytes in clear cell renal cell carcinoma through a comprehensive bioinformatics analysis. *Front. Immunol.*, 2023, Vol. 14, 1238312. doi: 10.3389/fimmu.2023.1238312.

Авторы:

Амоев З.В. — к.м.н., врач-онколог 2-го урологического отделения ФГБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства», г. Нижний Новгород, Россия

Алясова А.В. — д.м.н., профессор кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Новиков Д.В. — к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммунохимии ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород, Россия

Школа О.О. — инженер кафедры молекулярной биологии и иммунологии ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н.И. Лобачевского», г. Нижний Новгород, Россия

Authors:

Amoev Z.V., PhD (Medicine), Oncologist, 2nd Urological Department, Volga District (Privolzhsky) Medical Center, Federal Medical-Biological Agency, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Alyasova A.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Novikov D.V., PhD (Biology), Leading Research Associate, Laboratory of Immunochemistry, I. Blokhina Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Shkola O.O., Engineer, Department of Molecular Biology and Immunology, N. Lobachevsky National Research Nizhny Novgorod State University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Селиванова С.Г. — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии вирусных инфекций ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород, Россия

Калугин А.В. — ассистент кафедры молекулярной биологии и иммунологии ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н.И. Лобачевского», г. Нижний Новгород, Россия

Новиков В.В. — д.б.н., профессор кафедры молекулярной биологии и иммунологии ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н.И. Лобачевского»; ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией иммунохимии ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород, Россия

Selivanova S.G., PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Epidemiology of Viral Infections, I. Blokhina Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Kalugin A.V., Assistant Professor, Department of Molecular Biology and Immunology, N. Lobachevsky National Research Nizhny Novgorod State University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Novikov V.V., PhD, MD (Biology), Professor, Department of Molecular Biology and Immunology, N.I. Lobachevsky National Research Nizhny Novgorod State University; Leading Research Associate, Head, Laboratory of Immunochemistry, I. Blokhina Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Поступила 02.09.2025

Отправлена на доработку 10.09.2025

Принята к печати 23.09.2025

Received 02.09.2025

Revision received 10.09.2025

Accepted 23.09.2025

ПОПУЛЯЦИОННЫЙ ИММУНИТЕТ К ВОЗБУДИТЕЛЮ ДИФТЕРИИ У НАСЕЛЕНИЯ НЕКОТОРЫХ РЕГИОНОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Попова А.Ю.¹, Смирнов В.С.², Егорова С.А.², Буц Л.В.², Миличкина А.М.², Иванов В.А.²,
Данилова Е.М.², Жимбаева О.Б.², Дробышевская В.Г.², Коцарь О.В.², Курганова О.П.³,
Пеньковская Н.А.⁴, Бабура Е.А.⁵, Поталицина Н.Е.⁶, Балахонов С.В.⁷, Садыкова Н.А.⁸,
Зайцева Н.Н.⁹, Бурдинская Е.Н.¹⁰, Натыкан Ю.А.¹⁰, Листопад С.А.⁴, Миронова Л.В.⁷,
Дубровина В.И.⁷, Полянина А.В.⁹, Кашникова А.Д.⁹, Дерябина О.И.¹¹, Сенина М.Д.⁸,
Лиханова Н.А.⁶, Усовик Н.Г.⁶, Беркович Н.А.¹², Молчанова Ж.Р.⁵, Кудряшова Е.А.¹³,
Сварваль А.В.², Сузаева Л.В.², Глазкова Е.С.², Курова Н.Н.², Тотолян Арег А.²

¹ Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Россия

² ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера»
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

³ Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Амурской
области, г. Благовещенск, Россия

⁴ Межрегиональное управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия
человека по Республике Крым и городу федерального значения Севастополю, г. Симферополь, Республика Крым, Россия

⁵ Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
по Калининградской области, г. Калининград, Россия

⁶ Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Иркутской
области, г. Иркутск, Россия

⁷ ФКУЗ «Иркутский ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский противочумный институт Сибири
и Дальнего Востока» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека,
г. Иркутск, Россия

⁸ Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
по Нижегородской области, г. Нижний Новгород, Россия

⁹ ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика
И.Н. Блохиной» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Нижний
Новгород, Россия

¹⁰ ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Амурской области», г. Благовещенск, Россия

¹¹ ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Нижегородской области», г. Нижний Новгород, Россия

¹² ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Крым и городе федерального значения Севастополе»,
г. Симферополь, Республика Крым, Россия

¹³ Министерство здравоохранения Калининградской области, г. Калининград, Россия

Резюме. Дифтерия – серьезная инфекция, нередко протекающая с выраженным токсическим компонентом, который может сопровождаться тяжелыми осложнениями со стороны сердечно-со-

Адрес для переписки:

Смирнов Вячеслав Сергеевич
ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера»
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав
потребителей и благополучия человека
197101, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14.
Тел.: 8 (911) 948-59-22.
E-mail: vssmi@mail.ru

Address for correspondence:

Vyacheslav S. Smirnov
Saint Petersburg Pasteur Institute
14 Mira St
St. Petersburg
197101 Russian Federation
Phone: +7 (911) 948-59-22.
E-mail: vssmi@mail.ru

Образец цитирования:

А.Ю. Попова, В.С. Смирнов, С.А. Егорова, Л.В. Буц,
А.М. Миличкина, В.А. Иванов, Е.М. Данилова, О.Б. Жимбаева,
В.Г. Дробышевская, О.В. Коцарь, О.П. Курганова,
Н.А. Пеньковская, Е.А. Бабура, Н.Е. Поталицина,
С.В. Балахонов, Н.А. Садыкова, Н.Н. Зайцева,
Е.Н. Бурдинская, Ю.А. Натыкан, С.А. Листопад,
Л.В. Миронова, В.И. Дубровина, А.В. Полянина,
А.Д. Кашникова, О.И. Дерябина, М.Д. Сенина, Н.А. Лиханова,
Н.Г. Усовик, Н.А. Беркович, Ж.Р. Молчанова, Е.А. Кудряшова,
А.В. Сварваль, Л.В. Сузаева, Е.С. Глазкова, Н.Н. Курова,
Арег А. Тотолян «Популяционный иммунитет к возбудителю
дифтерии у населения некоторых регионов Российской
Федерации» // Медицинская иммунология, 2026. Т. 28, № 2.
С. 423-444. doi: 10.15789/1563-0625-HIT-3403

© Попова А.Ю. и соавт., 2026

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

A. Yu. Popova, V. S. Smirnov, S. A. Egorova, L. V. Buts,
A. M. Milichkina, V. A. Ivanov, E. M. Danilova, O. B. Zhimbaeva,
V. G. Drobyshevskaya, O. V. Kotsar, O. P. Kurganova,
N. A. Penkovskaya, E. A. Babura, N. E. Potalitsyna, S. V. Balakhonov,
N. A. Sadykova, N. N. Zaitseva, E. N. Burdinskaya, Yu. A. Natykan,
S. A. Listopad, L. V. Mironova, V. I. Dubrovina, A. V. Polyamina,
A. D. Kashnikova, O. I. Deryabina, M. D. Senina, N. A. Likhanova,
N. G. Usovik, N. A. Berkovich, Zh. R. Molchanova, E. A. Kudryashova,
A. V. Svarval, L. V. Suzhaeva, E. S. Glazkova, N. N. Kurova,
Areg A. Totolian "Herd immunity to diphtheria in the population
of several russian regions", Medical Immunology (Russia)/
Meditsinskaya Immunologiya, 2026, Vol. 28, no. 2, pp. 423-444.
doi: 10.15789/1563-0625-HIT-3403

© Popova A. Yu. et al., 2026

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

DOI: 10.15789/1563-0625-HIT-3403

судистой и нервной систем. Основным методом профилактики инфекции, в первую очередь детского населения, является иммунизация дифтерийным анатоксином, в ответ на введение которого формируется эффективный и продолжительный анитоксический иммунитет. Цель исследования — оценка популяционного иммунитета к возбудителю дифтерии среди населения Амурской, Иркутской, Нижегородской, Калининградской областей и Республики Крым. В когортном поперечном рандомизированном исследовании участвовало 18207 человек, равномерно стратифицированных по возрасту (1-5, 6-11, 12-17, 18-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, и 70+ лет), в том числе: 3576 в Амурской, 3657 — в Иркутской, 3580 — в Нижегородской, 3613 — в Калининградской областях и 3781 в Республике Крым. Все исследования проводили в строгом соответствии с требованиями Хельсинкской декларации. У обследуемых волонтеров определяли антитела класса IgG к токсину *C. diphtheriae* иммуноферментным методом с использованием тест-системы российского производства. Анализ результатов и их статистическая обработка проводились с использованием веб-приложения. Среднекогортные региональные уровни серопревалентности составили: Амурская область — 82,3% (95% ДИ: 81,0-83,5); Иркутская — 87,6% (95% ДИ: 87,6-88,9); Нижегородская — 86,5% (85,3-87,6); Калининградская — 74,2% (95% ДИ: 72,8-75,6), Республика Крым — 74,8% (95% ДИ: 73,4-76,1). В Калининградской области и Республике Крым среди лиц 60 лет и старше, а также в Амурской и Нижегородской областях среди лиц 70 лет и старше доля серопозитивных не достигает 60%. Большинство волонтеров содержали сывороточные IgG к дифтерийному токсину в концентрациях 0,1-1,0 МЕ/мл вне зависимости от возраста, региона, вида вакцины. Уровень популяционного иммунитета, регламентированный действующими в Российской Федерации документами — 95% у детей и 90% у взрослых, — практически не достигнут ни на одной территории, ни в одной возрастной группе (исключение составили дети 1-5 лет в Иркутской и Нижегородской областях). Во всех регионах наименее защищенной группой являлись лица старше 60 лет, среди которых доля серонегативных добровольцев достигала 30-45%.

Ключевые слова: дифтерия, анитоксический иммунитет, популяционный иммунитет, антитела, Амурская область, Иркутская область, Нижегородская область, Калининградская область, Республика Крым

HERD IMMUNITY TO DIPHTHERIA IN THE POPULATION OF SEVERAL RUSSIAN REGIONS

Popova A.Yu.^a, Smirnov V.S.^b, Egorova S.A.^b, Buts L.V.^b, Milichkina A.M.^b, Ivanov V.A.^b, Danilova E.M.^b, Zhimbaeva O.B.^b, Drobyshevskaya V.G.^b, Kotsar O.V.^b, Kurganova O.P.^c, Penkovskaya N.A.^d, Babura E.A.^e, Potalitsyna N.E.^f, Balakhonov S.V.^g, Sadykova N.A.^h, Zaitseva N.N.ⁱ, Burdinskaya E.N.^j, Natykan Yu.A.^j, Listopad S.A.^d, Mironova L.V.^g, Dubrovina V.I.^g, Polyanina A.V.ⁱ, Kashnikova A.D.ⁱ, Deryabina O.I.^k, Senina M.D.^h, Likhanova N.A.^l, Usovik N.G.^l, Berkovich N.A.^l, Molchanova Zh.R.^c, Kudryashova E.A.^m, Svarval A.V.^b, Suzhaeva L.V.^b, Glazkova E.S.^b, Kurova N.N.^b, Totolian Areg A.^b

^a Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russian Federation

^b Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

^c Amur Region Office of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Blagoveshchensk, Russian Federation

^d Interregional Office of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing for the Republic of Crimea and the Federal City of Sevastopol, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

^e Kaliningrad Region Office of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Kaliningrad, Russian Federation

^f Irkutsk Region Office of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Irkutsk, Russian Federation

^g Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East Awarded with Order of the Red Banner, Irkutsk, Russian Federation

^h Nizhny Novgorod Region Office of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Nizhny Novgorod, Russian Federation

ⁱ Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Academician I.N. Blokhina, Nizhny Novgorod, Russian Federation

^j Center for Hygiene and Epidemiology in the Amur Region, Blagoveshchensk, Russian Federation

^k Center for Hygiene and Epidemiology in the Nizhny Novgorod Region, Nizhny Novgorod, Russian Federation

^l Center for Hygiene and Epidemiology in the Republic of Crimea and the Federal City of Sevastopol, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

^m Ministry of Health of the Kaliningrad Region, Kaliningrad, Russian Federation

Abstract. Diphtheria is a serious infection, often characterized by a pronounced toxic component, which can be accompanied by severe complications of the cardiovascular and nervous systems. The primary method

of infection prevention is immunization (primarily in children) with diphtheria toxoid, which induces effective and long-lasting antitoxic immunity. Objective of the study: evaluation of collective immunity to the causative agent of diphtheria among the population of several regions (Amur, Irkutsk, Nizhny Novgorod, Kaliningrad) and the Republic of Crimea. The cross-sectional cohort randomized study involved 18,207 people uniformly stratified by age (1-5, 6-11, 12-17, 18-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70+ years), including: 3,576 in Amur; 3,657 in Irkutsk; 3,580 in Nizhny Novgorod; 3,613 in Kaliningrad regions; and 3,781 in the Republic of Crimea. All studies were conducted in strict accordance with the requirements of the Declaration of Helsinki. Immunoglobulin G Abs to the *C. diphtheriae* toxin were determined in the examined volunteers by enzyme immunoassay using a Russian-made test system. Data analysis and statistical processing were carried out using a web application. The average cohort regional seroprevalence levels were: Amur Region – 82.3% (95% CI: 81.0-83.5); Irkutsk – 87.6% (95% CI: 87.6-88.9); Nizhny Novgorod – 86.5% (85.3-87.6); Kaliningrad – 74.2% (95% CI: 72.8-75.6); and the Republic of Crimea – 74.8% (95% CI: 73.4-76.1). In some cases, seropositivity did not reach 60%, namely: among individuals aged ≥ 60 in the Kaliningrad Region and the Republic of Crimea; and among individuals aged ≥ 70 in the Amur and Nizhny Novgorod Regions. Most volunteers had serum IgG Abs to diphtheria toxin at concentrations of 0.1-1.0 IU/mL, regardless of age, region, or vaccine type. The level of collective immunity mandated by current Russian documents (95% in children, 90% in adults) was practically not achieved in any region or age group (except children aged 1-5 years in the Irkutsk and Nizhny Novgorod Regions). In all regions, the least protected group were individuals aged 60 and older, among whom the seronegative value reached 30-45%.

Keywords: diphtheria, antitoxic immunity, population immunity, antibodies, Amur Region, Irkutsk Region, Nizhny Novgorod Region, Kaliningrad Region, Republic of Crimea

Исследование выполнено в рамках отраслевой научно-исследовательской работы (Рег. № ЕГИ-СУ НИОКТР 125070207835-8) ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера и профинансировано Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Российской Федерации.

Введение

Согласно определению Большой медицинской энциклопедии, «дифтерия представляет собой острое заболевание с воздушно-капельным путем передачи, характеризующееся воспалительными процессами преимущественно в верхних и средних дыхательных путях, которое нередко сопровождается тяжелыми клиническими проявлениями и выраженной интоксикацией» [8]. Хотя приведенная цитата опубликована в 1977 г., она не потеряла своего значения до настоящего времени.

В допрививочный период единственным способом формирования антитоксического популяционного иммунитета населения был контакт с циркулирующими токсигенными штаммами (больной человек или носитель штамма в ротоглотке или на коже). Природный постинфекционный популяционный иммунитет характеризовался оптимальным защитным уровнем антитоксина в крови всех возрастных групп населения (от 0,01 до 0,1 МЕ/мл). Снижение оптимального уровня антитоксических Abs в

отдельных возрастных группах приводило к эпидемическому неблагополучию [18].

Несмотря на открытие Э. Берингом в 1891 г. противодифтерийной сыворотки, настоящая борьба с дифтерией началась в 1923 г., когда Г. Рамон предложил первую дифтерийную вакцину, основанную на дифтерийном токсоеде. Вакцинация анатоксином предотвращает развитие инфекции, но среди привитых даже при высоком уровне антитоксических Abs может сохраняться длительная колонизация ротоглотки и бессимптомное носительство токсигенных штаммов, особенно при наличии воспалительной патологии ротоглотки [18, 19, 36]. Основным фактором, позволяющим сохранить эпидемиологическое благополучие по дифтерии, предотвратить возникновение спорадических случаев заболевания и вспышек, а также снизить уровень носительства, является высокий уровень популяционного иммунитета к возбудителю дифтерии, который достигается в результате вакцинации [20, 31, 41]. В Европе начало вакцинации, в первую очередь детей, приходилось на 1929-1930 гг., в других странах вакцинация начата в 1940 г., в России массовая вакцинация началась в 1959 г. [2, 39].

В настоящее время дифтерия остается значительной проблемой здравоохранения в странах с низким охватом плановой вакцинацией, как это произошло в Нигерии, Венесуэле, Индонезии [21, 22, 27, 43]. Гуманитарный кризис в развивающихся странах привел к росту заболеваемости в Европе и других ранее благополучных

странах, где растет число случаев дифтерии среди лиц, ищущих убежища, и мигрантов, которые не имеют достаточной защищенности от дифтерии из-за отсутствия вакцинации [26, 29, 36].

До введения массовой вакцинации заболеваемость достигала в России показателя 150-170 на 100 тыс. населения в год, а летальность — 70-80%. В СССР массовая иммунизация детей вакциной («АКДС», «АДС»), включающей дифтерийный анатоксин, началась в 1956 г. и привела к снижению заболеваемости в десятки раз. До середины 70-х гг. спорадические случаи дифтерии регистрировались в сельской местности, где нарушались графики и полнота охвата прививками. Массовая вакцинация детей изменила возрастную структуру популяционного противодифтерийного иммунитета, наиболее восприимчивой группой населения стали взрослые, которые имели невысокий по сравнению с детьми и подростками защитный уровень анитоксического иммунитета [18]. Рост заболеваемости дифтерией среди взрослого населения страны начал регистрироваться в конце 80-х — начале 90-х гг. В дальнейшем период распада СССР и формирования новых независимых государств в 90-е гг. XX в. сопровождался миграцией населения с низким уровнем иммунной прослойки в центральные области страны, что в условиях ухудшения системы эпидемиологического надзора привело к еще большему росту заболеваемости дифтерией [6, 14, 18, 28]. Эпидемия дифтерии (1994-1998 гг.) охватила в основном взрослое население страны, в 1994 г. заболеваемость достигла самых высоких показателей (около 40 тыс. заболевших и свыше тысячи летальных исходов). Добиться прекращения эпидемического процесса в Российской Федерации позволила массовая иммунизация всего населения. Прививками было охвачено 92,5-96% детей, привито 81,5 млн взрослых [5, 6, 18]. С 2003 г. заболеваемость дифтерией и носительство токсигенных коринебактерий находится на стабильно низком уровне, показатель заболеваемости колебался от 0,001 до 0,003 на 100 тыс. населения, носительства токсигенных коринебактерий — от 0,001 до 0,008, вспышки заболевания не возникали. В 2023 и 2024 гг. случаев заболевания и бактерионосительства токсигенных штаммов не зарегистрировано [5, 9].

Основной задачей профилактики дифтерии является поддержание уровня охвата вакцинацией не менее 95% населения страны, а также своевременность проведения вакцинации и первой ревакцинации против дифтерии, формирующих грунт-иммунитет. В 2024 г. своевременно первый вакцинальный комплекс, состоящий из трех

прививок, в возрасте 12 месяцев получили 96,8% детей, что выше регламентированного показателя охвата своевременной вакцинацией — не менее 95%. Охват своевременной ревакцинацией против дифтерии детей в возрасте 24 месяцев в целом по стране составил 96,4% [9]. Вакцинация проводится согласно национальному календарю профилактических прививок [13] с использованием поливалентных вакцин, таких как коклюшно-дифтерийно-столбнячная («АКДС», «Адасель», «Инфанрикс»), дифтерийно-столбнячная («АДС», «АДС-М»), вакцина против полиомиелита, дифтерии, коклюша, столбняка («Тетраксим») и полиомиелита, дифтерии, коклюша, столбняка и гемофильной инфекции («Пентаксим»). Важнейшим свойством применяемых вакцин (при соблюдении графика вакцинации и ревакцинаций) является обеспечение стойкого анитоксического иммунитета, не защищающего от носительства, но предотвращающего возникновение заболевания. Нарушение графика вакцинации может привести к возникновению заболевания дифтерией, пусть даже в более доброкачественной и легкой форме [31, 39].

В РФ ежегодно проводится серологический мониторинг состояния анитоксического иммунитета к дифтерии в индикаторных группах: дети 3-4 и 16-17 лет (привитые против дифтерии), взрослые 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60 лет и старше (вне зависимости от вакцинации) [10]. В то же время малая численность групп, ограниченность выборки конкретными медицинскими учреждениями и обязательным условием вакцинированности (детские группы) не позволяют экстраполировать полученные результаты на все население страны.

Целью нашего исследования была оценка состояния популяционного иммунитета к токсину возбудителя дифтерии у населения пяти субъектов РФ — Амурской, Иркутской, Нижегородской, Калининградской областей и Республики Крым. Как и на других территориях РФ, в перечисленных субъектах заболевания дифтерией не регистрировались в течение последних 15-20 лет.

Материалы и методы

Характеристика обследованной выборки волонтеров

Исследование по оценке популяционного иммунитета к токсину возбудителя дифтерии проводили в рамках сероэпидемиологических исследований по оценке популяционного иммунитета к вакциноуправляемым и другим актуальным инфекциям согласно поручению руководителя Федеральной службы по надзору в сфере защиты

прав потребителей и благополучия человека от 03.02.2025 № 02/1760-2025-25 в Амурской, Иркутской, Нижегородской, Калининградской областях и в Республике Крым (далее обозначен как Крым). План исследования одобрен локальным этическим комитетом ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера (№ 694 протокола 86, дата утверждения 17.08.2023).

Случайный отбор добровольцев (волонтеров) проводили методом онлайн-анкетирования всех желающих с использованием веб-приложения «Аналитическая база данных популяционных иммунологических исследований социально-значимых инфекций (ImMon-PS)» (свидетельство о гос. регистрации базы данных № 2022622274 от 19.09.2022), которое обеспечивало репрезентативность на стадии регистрации волонтеров путем рандомизации и регулирования объема выборки в возрастных группах. В исследование не включали лиц с активной формой инфекционных заболеваний [11, 35]. Перед началом исследования все участники или их юридические представители были ознакомлены с целью, методикой исследования и подписали информированное согласие.

В период с апреля по май 2025 г. в каждом из пяти регионов сформированы когорты волонтеров численностью от 3580 до 3781 человек, общая численность волонтеров составила 18427 человек. Волонтеры были стратифицированы на 9 возраст-

ных групп: 1-5, 6-11, 12-17, 18-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69 и 70 лет и старше. В процентном соотношении региональные выборки составили: Амурская область – 19,6% (95% ДИ: 19,1-20,2); Иркутская – 20,2% (96% ДИ: 19,6-20,8); Нижегородская – 19,7% (95% ДИ: 19,1-20,2); Калининградская – 19,8% (95% ДИ: 19,3-20,4), Республика Крым – 20,7% (95% ДИ: 20,1-21,3). При статистической обработке приведенных показателей значимых статистических различий не выявлено. Аналогичный вывод можно сделать и при оценке распределения волонтеров по возрастным интервалам (табл. 1).

В когортах были выделены семь основных групп по сферам деятельности (табл. 2).

Наиболее активно в проведенном исследовании участвовали школьники, пенсионеры и работники здравоохранения – наиболее организованная часть населения. Наименее представлены студенты и работники образования. Около 30% волонтеров вследствие малого представительства были объединены в одну группу, которую назвали как «Прочие».

Методы исследования

Все волонтеры заполняли анкету, в которой указывали необходимую персональную информацию, сведения о наличии хронических заболеваний, перенесенных вакциноуправляемых инфекциях (включая дифтерию), вакцинациях и ревакцинациях от дифтерии с указанием дат и

ТАБЛИЦА 1. ВОЗРАСТНАЯ СТРУКТУРА ОБСЛЕДОВАННЫХ ВОЛОНТЕРОВ

TABLE 1. AGE STRUCTURE OF THE VOLUNTEERS SURVEYED

Возрастная группа, лет Age group, years	Всего Total		Области / Regions								Республика Крым Republic of Crimea	
			Амурская Amur		Иркутская Irkutsk		Нижегородская Nizhny Novgorod		Калининградская Kaliningrad			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1-5	1823	10,0	385	10,8	322	8,8	366	10,2	354	9,8	396	10,5
6-11	2185	12,0	416	11,6	434	11,9	471	13,2	396	11,0	468	12,4
12-17	2138	11,7	390	10,9	408	11,2	450	12,6	376	10,4	514	13,6
18-29	1976	10,9	385	10,8	390	10,7	418	11,7	401	11,1	382	10,1
30-39	2035	11,2	396	11,1	412	11,3	408	11,4	400	11,1	419	11,1
40-49	2137	11,7	436	12,2	435	11,9	408	11,4	436	12,1	422	11,2
50-59	2028	11,1	420	11,7	430	11,8	382	10,7	386	10,7	410	10,8
60-69	2023	11,1	382	10,7	424	11,6	385	10,8	444	12,3	388	10,3
70+	1862	10,2	366	10,2	402	11,0	292	8,2	420	11,6	382	10,1
Итого / Total	18207	100,0	3576	100,0	3657	100,0	3580	100,0	3613	100,0	3781	100,0

Примечание. n – численность волонтеров, человек; % – доля волонтеров.

Note. n is the number of volunteers; percentage is the proportion of volunteers.

ТАБЛИЦА 2. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ВОЛОНТЕРОВ ПО ОСНОВНЫМ СФЕРАМ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

TABLE 2. DISTRIBUTION OF VOLUNTEERS BY MAIN AREAS OF ACTIVITY

Сфера деятельности Area of activity	Всего Total		Области / Regions									
			Амурская Amur		Иркутская Irkutsk		Нижегородская Nizhny Novgorod		Калининградская Kaliningrad		Республика Крым Republic of Crimea	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Медицина Medicine	3006	16,5	406	11,4	770	21,1	691	19,3	498	13,8	641	17,0
Образование Education	1150	6,3	200	5,6	246	6,7	180	5,0	195	5,4	329	8,7
Дошкольник Preschooler	2056	11,3	419	11,7	328	9,0	453	12,7	399	11,0	457	12,1
Школьник Schoolboy	3092	17,0	606	16,9	575	15,7	634	17,7	601	16,6	676	17,9
Студент Student	468	2,6	118	3,3	80	2,2	89	2,5	79	2,2	102	2,7
Пенсионер Retiree	3019	16,6	661	18,5	643	17,6	510	14,2	599	16,6	606	16,0
Прочие Others	5416	29,7	1166	32,6	1015	27,8	1023	28,6	1242	34,4	970	25,7
Итого / Total	18207	100,0	3576	100,0	3657	100,0	3580	100,0	3613	100,0	3781	100,0

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

названия вакцины. По возможности информацию подтверждали медицинской документацией (прививочный сертификат, медицинская карта, справка о вакцинации и др.).

Материалом для исследования служили пробы венозной крови, отобранные в вакуумные пробирки с К₃ЭДТА. После центрифугирования плазму отделяли от клеточных элементов и хранили до исследования при +4 °С. Наличие и уровень IgG (МЕ/мл) к дифтерийному токсину определяли методом ИФА с использованием набора реагентов для иммуоферментного количественного анализа Abs человека класса IgG к дифтерийному анатоксину «Анти-ДАТ PS» (ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера). Согласно рекомендациям ВОЗ, при использовании метода ИФА для оценки уровня Abs к дифтерийному токсину за точку отсчета принимали концентрацию 0,1 МЕ/мл [42]. Расценивали уровень 0,1-1,0 МЕ/мл как базовый защитный уровень, 1,0-1,5 МЕ/мл – высокий защитный уровень > 1,5 МЕ/мл – высокий защитный уровень, обеспечивающий длительную защиту.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов вариационной статистики с помощью статисти-

ческого пакета Excel 2011, при необходимости использовали другие пакеты медицинской статистики [7]. Статистическую обработку долей проводили по методу А. Wald и J. Wolfowitz [38], в модификации А. Agresti и В.А. Coull [23]. Расчет статистической значимости различий долей проводили с помощью z-теста [3]. Для оценки достоверности различий сравниваемых показателей использовали уровень вероятности не ниже $p = 0,05$, если не указано иначе.

Результаты

На пяти обследованных территориях РФ средневозрастной показатель серопревалентности к дифтерийному токсину был минимальным в Калининградской области и Республике Крым – 74,2% (95% ДИ: 72,8-75,6) и 74,8% (95% ДИ: 73,4-76,1), максимальным в Иркутской и Нижегородской областях – 87,6% (95% ДИ: 86,5-88,6) и 86,5% (95% ДИ: 85,3-87,6), в Амурской области составил 82,3% (95% ДИ: 81,0-83,5).

При оценке серопревалентности волонтеров в разных возрастных группах территориальные особенности сохранялись (рис. 1). В целом максимальная серопревалентность отмечена у детей 1-5 лет (86,4-95,1%), в группе 6-11 лет этот по-

казатель незначительно снижался и оставался стабильным до 59 лет (77,3-92%). Неожиданным в наших исследованиях было статистически значимое снижение серопозитивности волонтеров в возрасте 60 лет и старше относительно средних значений по когорте в целом ($p < 0,05$). В Республике Крым и Калининградской области серонегативными оказались около половины волонтеров 60 лет и старше, в Амурской и Нижегородской области – 35-40%, в Иркутской области – около 30%. Аналогичное возрастное снижение специфического иммунитета к дифтерии у лиц старше 60 лет выявлено нами при исследовании жителей Херсонской области [12].

При оценке серопозитивности волонтеров различных сфер деятельности минимальные показатели на всех территориях ожидаемо отмечены в группе пенсионеров (52,8-75,1%; $p < 0,05$), которые по определению в массе своей относятся к лицам пожилого и старческого возраста (рис. 2). Максимальная доля серопозитивных лиц приходилась на детские группы (дошкольники и школьники) и студентов. Серопревалентность медицинских работников и работников образования (лиц, наиболее контактирующих с детьми) не отличалась от других групп (кроме пенсионеров).

В ходе исследования сравнили уровни Abs к дифтерийному токсину (рис. 3). Во всех регионах отмечена относительно одинаковая ситуация в распределении волонтеров с различными уровнями Abs: около половины волонтеров на каждой территории имели уровни Abs 0,1-1,0 МЕ/мл, которые расцениваются как базовый защитный уровень: от 49,9% (95% ДИ: 48,3-51,6) в Нижегородской области до 57,4% (95% ДИ: 55,7-59,0) в Амурской области. Самая высокая доля волонтеров с высокими уровнями Abs (1,01-1,5 МЕ/мл и $> 1,5$ МЕ/мл), которые обеспечивают стойкую и длительную невосприимчивость к дифтерии, отмечена в Нижегородской и Иркутской областях – 36,6% и 33,1% волонтеров соответственно, в других регионах доля таких волонтеров не превышала 25%.

Анализ распределения уровней Abs в возрастных группах подтвердил суммарные результаты: лица со средними уровнями Abs (0,1-1,0 МЕ/мл) преобладали во всех возрастных группах, кроме детей 1-5 лет, у которых также высока доля лиц с высокими уровнями (рис. 4). Доля лиц с высокими и очень высокими уровнями Abs была максимальна у детей 1-5 лет (45,1%; 95% ДИ: 42,8-47,4), у взрослых с 18 до 59 лет доля «высокоуровневых» волонтеров была примерно одинакова и состав-

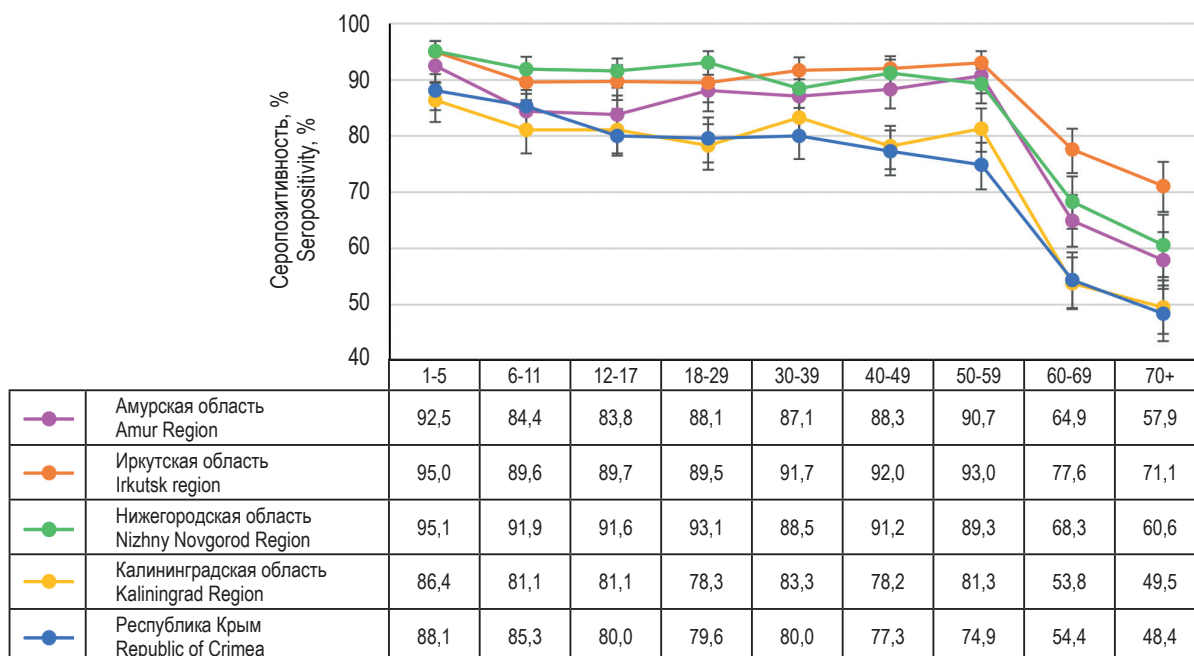


Рисунок 1. Серопревалентность к дифтерийному токсину волонтеров разных возрастных групп обследованных территорий

Примечание. По оси абсцисс – возрастные интервалы; вертикальные черные линии – доверительные интервалы.

Figure 1. Diphtheria toxin seroprevalence among volunteers of different age groups in the surveyed areas

Note. Age intervals are on the abscissa; the vertical black lines are confidence intervals.

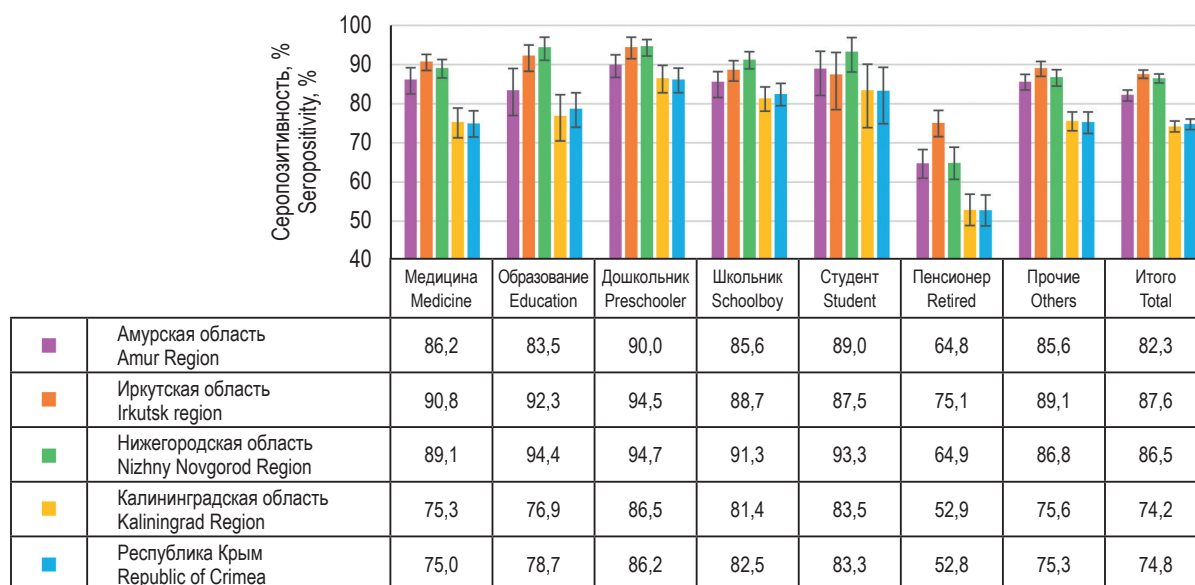


Рисунок 2. Серопревалентность к дифтерийному токсину волонтеров разных сфер деятельности

Примечание. Вертикальные черные линии – доверительные интервалы.

Figure 2. Diphtheria toxin seroprevalence in volunteers from different fields of activity

Note. Vertical black lines are confidence intervals.

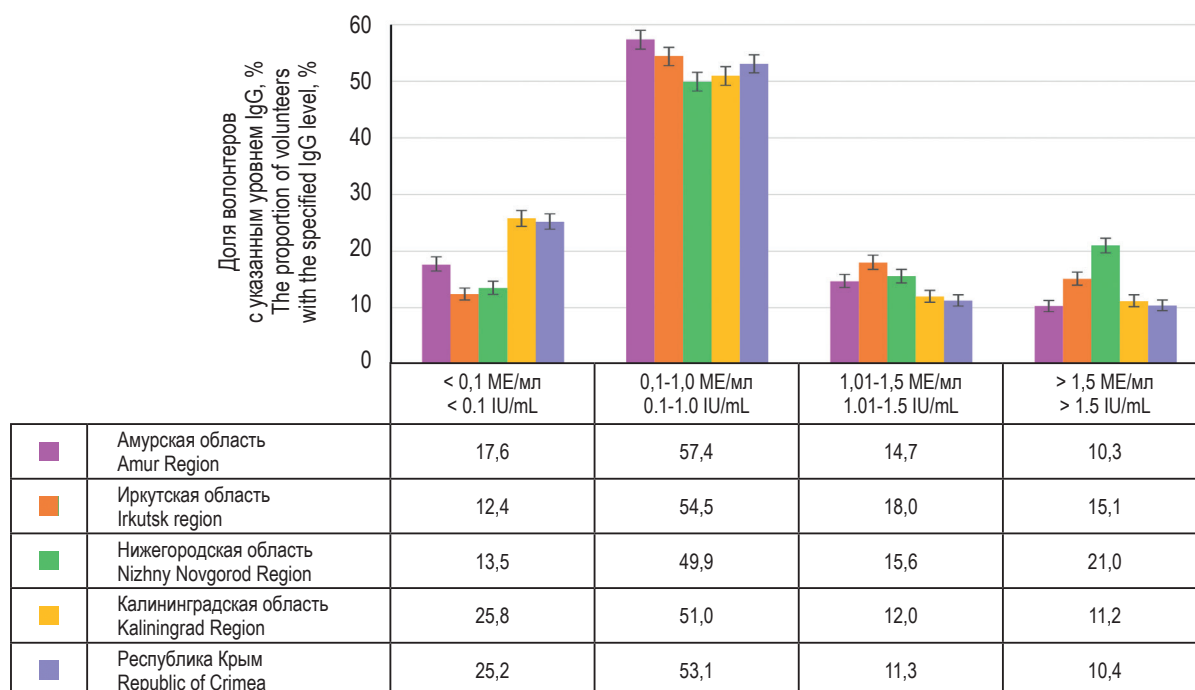


Рисунок 3. Уровни Abs к дифтерийному токсину у волонтеров

Примечание. См. примечание к рисунку 2.

Figure 3. Anti-diphtheria-toxin Ab levels in volunteers

Note. As for Figure 2.

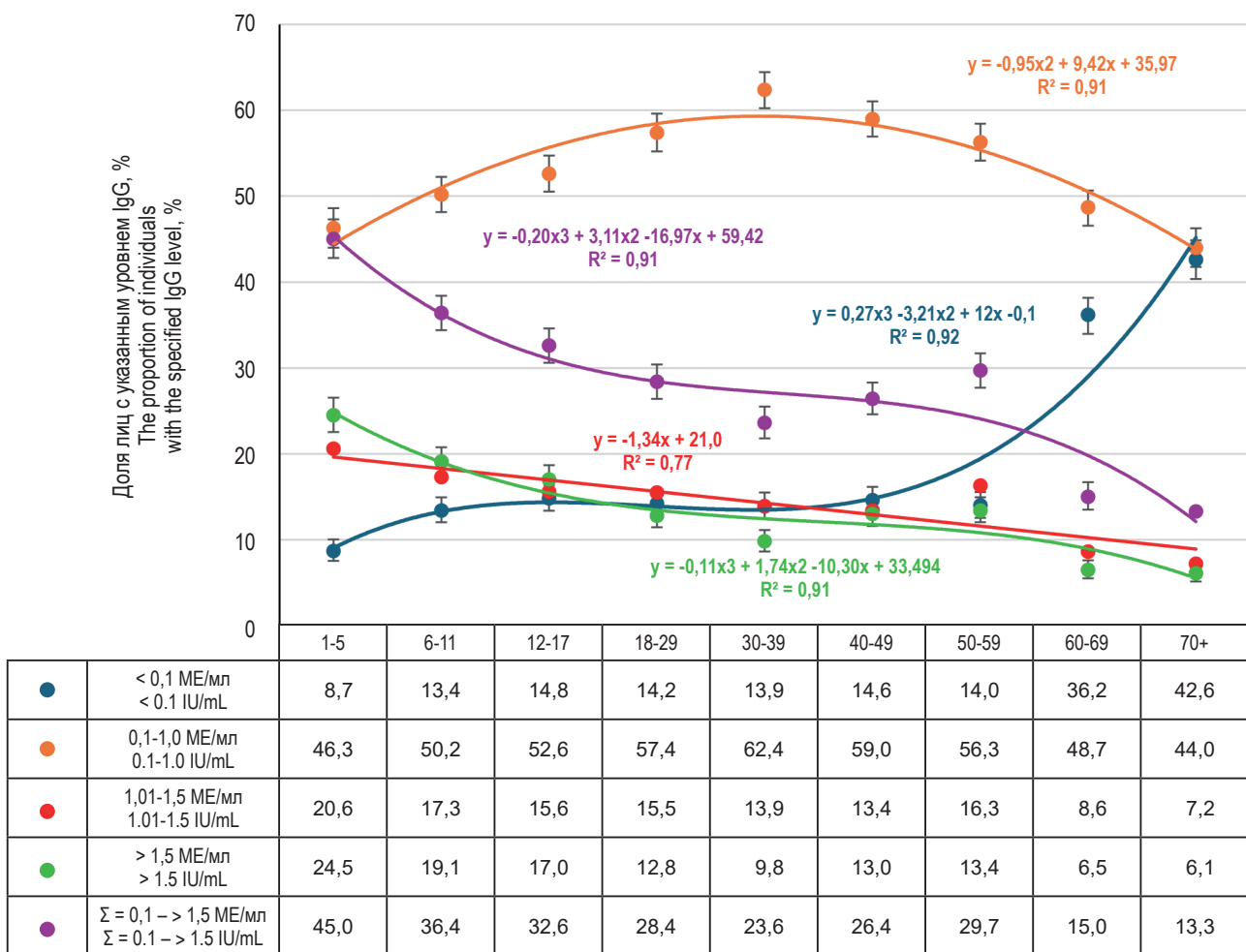


Рисунок 4. Уровни IgG к дифтерийному токсину у волонтеров разных возрастных групп (объединенные данные по пяти территориям)

Примечание. Линии трендов, уравнения регрессии, коэффициенты детерминации (R^2) окрашены в цвета соответствующих уровней; вертикальные черные линии – 95% доверительные интервалы; по оси абсцисс приведены возрастные интервалы, лет.

Figure 4. IgG levels (anti-diphtheria-toxin Abs) in volunteers of different age groups (pooled data for five regions)

Note. Trend lines, regression equations, and determination coefficients (R^2) are colored according to the corresponding levels; vertical black lines represent 95% confidence intervals; the abscissa shows age intervals (in years).

ляла около 30%, а у лиц 60 лет и старше была минимальна (13-15%). Тем не менее статистически значимая прямая высокая корреляционная связь (коэффициент корреляции Спирмена $\rho = 0,750$; $p < 0,05$) выявлена только в отношении серонегативных лиц (< 0,1 МЕ/мл). Описанные результаты полностью согласуются с данными, полученными нами в ходе аналогичного исследования в Херсонской области в 2024 г. [12].

В ходе исследования изучили различные аспекты вакцинации населения против дифтерии – охват вакцинацией, структуру использованных вакцин, серопревалентность волонтеров в зависимости от вида вакцин. Информацию о факте вакцинации получали из анкет волонте-

ров – уверенно о вакцинации смогли сказать 15743 волонтера (вне зависимости от подтверждения медицинской документацией), об использованных вакцинах – из медицинской документации, которую смогли предоставить 4730 человек.

На всех территориях охват вакцинацией в возрастных группах от 1 до 59 лет превышал 90% и практически достигал регламентированного уровня в 95% (за некоторым исключением в Республике Крым и Амурской области). У лиц 60 лет и старше практически на всех территориях (кроме Иркутской области) отмечено снижение охвата вакцинацией ниже 95% (рис. 5). В то же время приходится отметить тот факт, что предоставленная информация позволяет сделать вывод

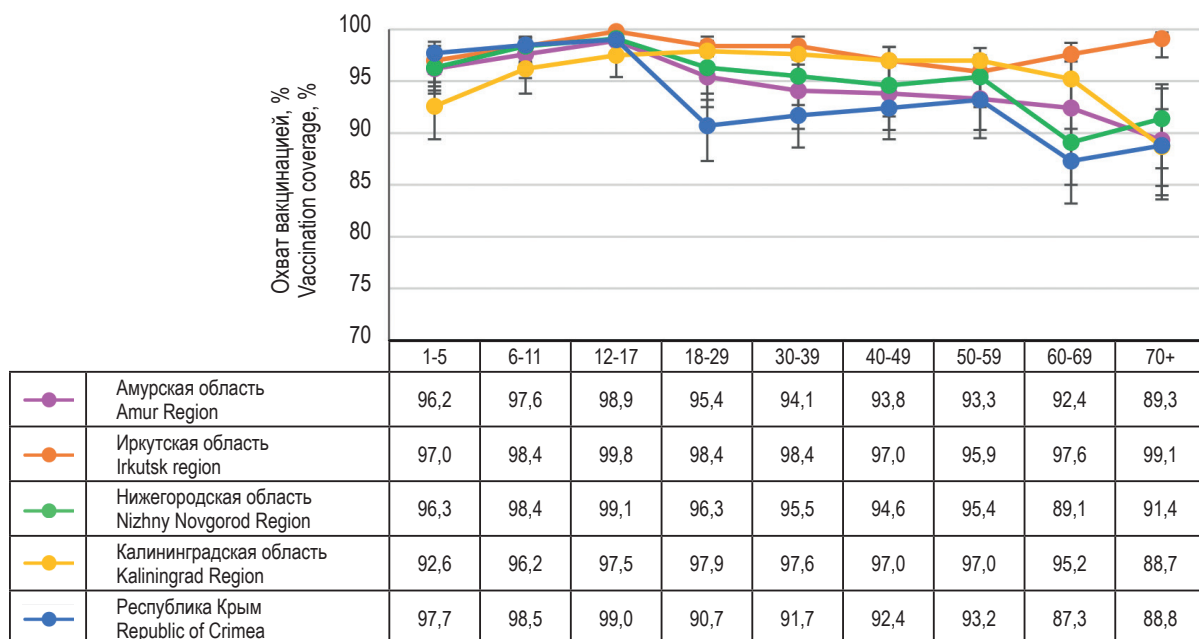


Рисунок 5. Охват вакцинацией волонтеров различных возрастных групп

Примечание. См. примечание к рисунку 1.

Figure 5. Vaccination coverage of volunteers in different age groups

Note. As for Figure 1.

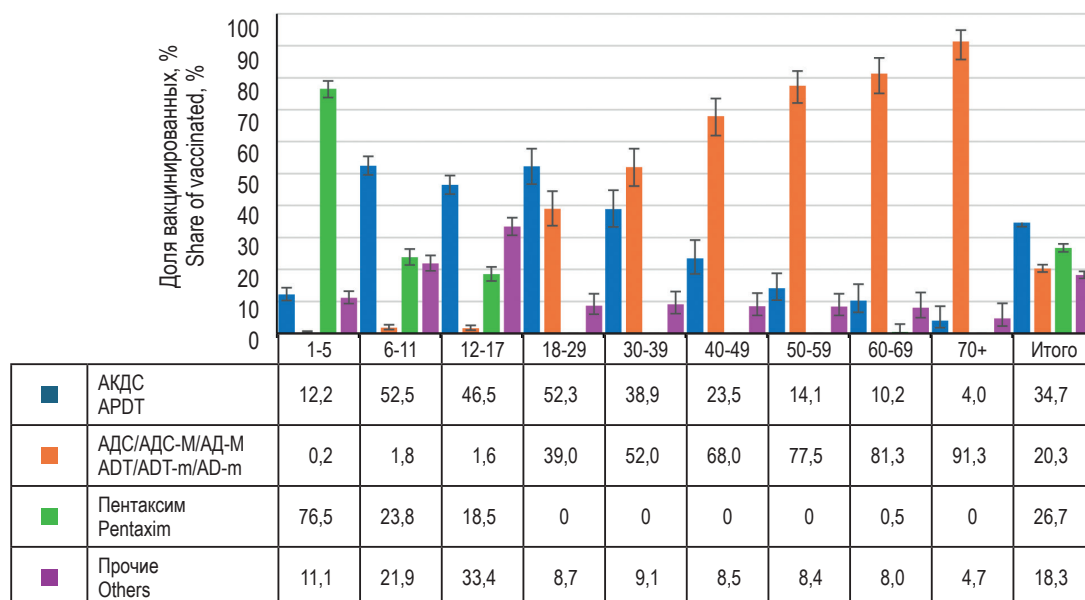


Рисунок 6. Основные вакцины, использованные для профилактики дифтерии у населения обследованных областей

Примечание. Вертикальные черные линии – 95% доверительные интервалы. Легенда: наименования примененных вакцин (левая колонка).

Figure 6. Main vaccines used to prevent diphtheria in the population of the surveyed regions

Note. Vertical black lines represent 95% confidence intervals. Legend: names of the vaccines used (left column).

о реальном охвате своевременной ревакцинацией только в отношении детей. Информация, предоставленная взрослыми, включала как информацию о вакцинации/ревакцинации в детстве, так и последующие ревакцинации. Поэтому в отношении взрослых можно говорить только о том, что «вакцинированные» волонтеры были полностью вакцинированы хотя бы раз в течение жизни, без учета своевременности ревакцинации в возрастной группе.

Предоставили подтверждающую медицинскую документацию с указанием названия вакцины только 4730 человек (25,9% от общей когорты волонтеров). Прежде всего, сертификаты о прививках предоставляли родители детей (70,1% человек от 1 до 17 лет), для взрослых представленность медицинской информации была значительно ниже и снижалась от 6,6% у 18-29 лет до 3,1% у лиц 70 лет и старше. Учитывая, что вакцинация/ревакцинации против дифтерии проводится многократно в течение жизни волонтера, при этом в истории вакцинации одного волонтера могут использоваться различные вакцины, при анализе учитывали последнюю использованную вакцину.

В обследованных регионах вакцинопрофилактика дифтерии осуществляется множеством поливалентных вакцин, среди которых «АКДС», «АДС», «АДС-М», «АД-М», «Инфанрикс», «Инфанрикс-Гекса», «Пентаксим», «Бубокок», «Тетраксим» и «Эупента». Анализ данных медицин-

ской документации показал, что для вакцинации более 80% декретированных лиц во всех регионах использовали три вакцины («АКДС», «Пентаксим» и «АДС/АДС-М/АД-М»), доля остальных вакцин варьировала от 0,02 до 4,0%. Доли малоиспользуемых вакцин сложились с долей случаев, когда в сертификате был указан срок вакцинации, но не название вакцины, обозначив эту группу как «Прочие» (рис. 6).

Если оценивать суммарные данные без учета возраста, то наиболее часто применялись три-вакцина «АКДС» (адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная) – 34,7% (95% ДИ: 33,4-36,1) и пентавакцина «Пентаксим» (комбинированная вакцина против дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита и гемофильной инфекции типа b) – 26,7% (95% ДИ: 25,5-28,0). На третьем месте – различные варианты адсорбированной дифтерийной вакцины, из которой исключен коклюшный компонент («АДС-М», «АДС») и столбнячный компонент («АД-М») – 20,3% (95% ДИ: 19,2-21,5). Прочие вакцины составили 18,3% (95% ДИ: 17,2-19,4).

В то же время, частота использования тех или иных вакцин значительно отличалась в возрастных группах. Так, «Пентаксимом» прививали исключительно детей, причем преимущественно 1-5 лет, у 76,4% (95% ДИ: 73,7-79) которых в сертификатах указана эта вакцина для вакцинации и первой ревакцинации; лишь 12,2% (95% ДИ: 10,3-14,4) детей этого возраста привиты вакци-

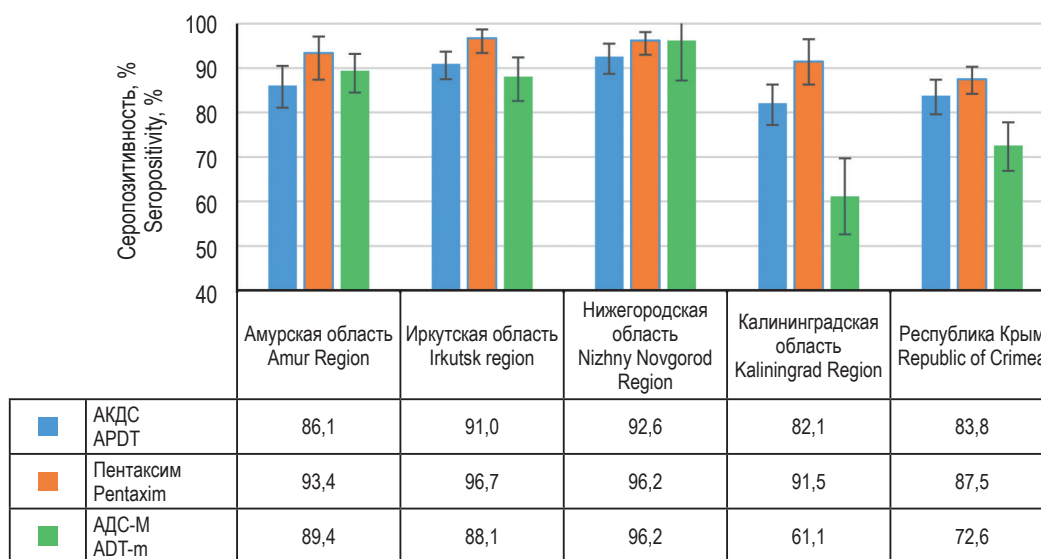


Рисунок 7. Сравнительная серопозитивность волонтеров при вакцинации тремя вакцинами против дифтерии
Примечание. См. примечание к рисунку 2.

Figure 7. Comparative seropositivity of volunteers vaccinated with three diphtheria vaccines
Note. As for Figure 2.

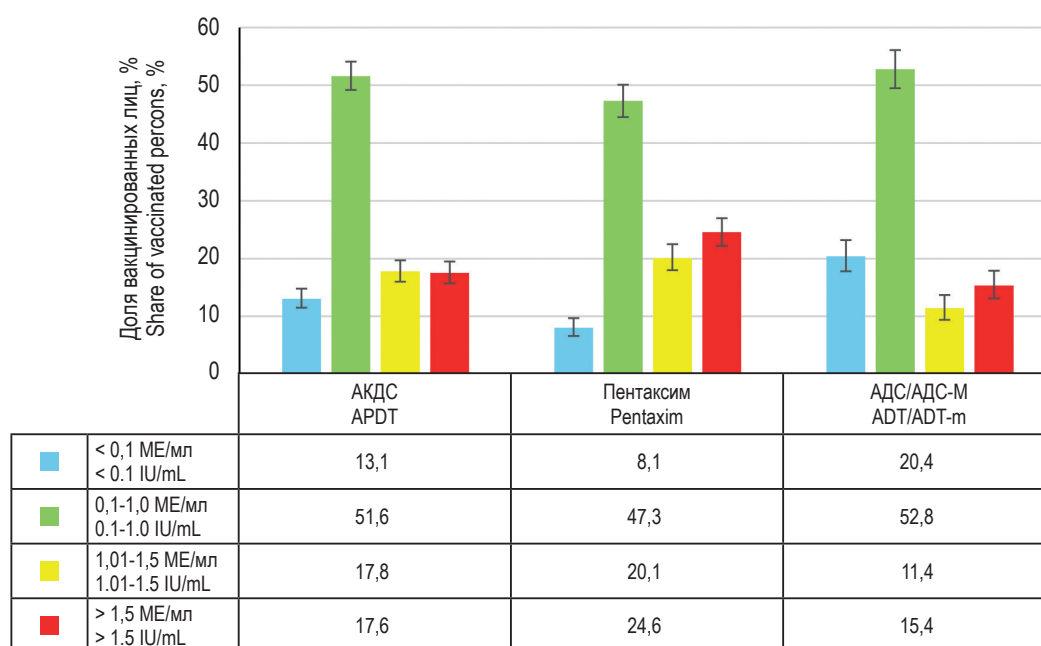


Рисунок 8. Уровни IgG к дифтерийному токсину у волонтеров, вакцинированных различными вакцинами
Примечание. См. примечание к рисунку 2.

Figure 8. IgG levels (anti-diphtheria-toxin Abs) in volunteers vaccinated with various vaccines
Note. As for Figure 2.

ной «АКДС». Среди детей более старшего возраста около 50% привиты вакциной «АКДС», а доля Пентаксима значительно ниже (18-23,8%). В сертификатах взрослых молодого возраста с 18 до 39 лет примерно равнозначно указаны «АКДС» и варианты этой вакцины без коклюшного и столбнячного компонента. В сертификатах взрослых 40 лет и старше преимущественно указаны варианты адсорбированной дифтерийной вакцины «АДС-М», «АДС» или «АД-М». Описанные возрастные особенности при использовании вакцин отмечены во всех обследованных регионах.

Сравнили серопревалентность вакцинированных волонтеров к дифтерийному токсину в зависимости от использованной вакцины (рис. 7). В Амурской, Иркутской и Нижегородской областях статистически значимых различий в серопозитивности волонтеров для различных вакцин не выявлено (86,1-96,7%); в Калининградской области и Республике Крым доля серопозитивных лиц после применения вакцины «АДС-М» (61,1% и 72,6%) оказалась статистически значимо ниже, чем после «АКДС» (82,1% и 83,8%) и «Пентаксима» (91,5% и 87,5%).

Вне зависимости от вида использованной вакцины среди вакцинированных волонтеров преобладали лица с уровнями Abs 0,1-1,0 ME/мл (47,3-55,8%) (различия статистически не значимы) (рис. 8). Наибольшая доля волонтеров с максимальными уровнями Abs (> 1,5 ME/мл), обеспечивающими стойкий длительный иммунитет к возбудителю дифтерии, отмечена после вакцинации «Пентаксимом» (24,6%; 95% ДИ: 22,2-27). Следует отметить, что эта вакцина использовалась с 2008 г. в РФ исключительно для детей, то есть срок с момента проведения вакцинации составил от 1,5 до 15 лет, что могло повлиять на выявление высокого уровня Abs в этих подгруппах.

Обсуждение

Высокий уровень популяционного иммунитета к ВУИ, в том числе и дифтерии, является важнейшим фактором защиты населения от их эпидемического распространения. Уровень популяционного иммунитета, достаточный для сохранения эпидемиологического благополучия в отношении инфекции, в том числе зависит от базового репродуктивного числа R_0 , характерного для возбудителя. По данным R. Matsuyama и

соавт., R_0 для дифтерии, полученный при обследовании населения лагеря беженцев рохинджа в Бангладеш, составил $\approx 5-7,0$ [33]. Приведенные данные являются, безусловно, ориентировочными, поскольку R_0 в полной мере отражает восприимчивость наивного населения и представляет собой константную единицу [24]. Ситуация, описанная в Бангладеш, относится скорее к эффективному репродуктивному числу (R_e), который зависит от активности вакцинопрофилактики дифтерии, плотности населения в конкретном месте, организации лечения больных и др. [31]. В этих условиях иммунорезистентность повышается, следовательно, скорость передачи инфекции снижается. С учетом данного фактора, более вероятно значение $R_e \approx 1,7-4,3$ [37]. Исходя из приведенных значений на основании широко известного уравнения: $R_r = 1-(1/R)$ пороговый уровень популяционного иммунитета к дифтерии составляет 60-75% [33, 40]. Другие авторы оценили R_0 дифтерии как 4-5, тогда пороговый уровень популяционного иммунитета должен составлять 75-80% [27, 34]. В то же время, в соответствии с рекомендациями ВОЗ для эффективного контроля за дифтерией, не менее 90% детей и 75% взрослых должны быть иммунными к этой инфекции [25].

Как справедливо указывают А. Lamichhane и S. Radhakrishnan, факторы, снижающие популяционный иммунитет, такие как недостаточная или неполная вакцинация, иммунодефицитные состояния, низкий уровень медицинского обеспечения и социально-экономический статус, способствуют распространению дифтерии [31].

В Российской Федерации мониторинг состояния иммунитета населения к дифтерии регламентируется СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» [15]. Серомониторинг проводится в индикаторных группах населения, достаточным считается уровень иммунитета (доля серопозитивных лиц) в обследованных детских группах — 95%, у взрослых — 90% [10, 20].

Сравнение результатов исследований иммунитета к дифтерийному токсину осложняется существованием различных методов оценки и критериев интерпретации. В реакции нейтрализации в культуре клеток Vero («золотой стандарт») ВОЗ установила оптимальный защитный диапазон концентрации антитоксических IgG как 0,01-0,1 МЕ/мл, поскольку при таком уровне Abs формируется «базовая клиническая» защита от заболевания, которая подтверждается отрицательной реакцией Шика (при 0,01 МЕ/мл). Уровень 0,1-1 МЕ/мл расценивается как полная

защита от заболевания, 1,0 МЕ/мл и выше — стойкая длительная защита от дифтерии [18, 42].

В большинстве исследований, проводимых в РФ, включая официальный серомониторинг в индикаторных группах, используется реакция прямой гемагглютинации (РПГА), при которой результат оценивается в титрах сыворотки, что не позволяет точно определить количество антитоксических Abs [1, 5, 16, 17].

В случае использования для оценки уровня антитоксических Abs метода ИФА ВОЗ рекомендует принимать за точку отсчета концентрацию 0,1 МЕ/мл и считать иммунными лиц, у которых IgG находятся на уровне 0,1 МЕ/мл и выше [42]. В нашем исследовании мы использовали метод ИФА и руководствовались этим критерием: волонтеров, у которых уровень Abs был ниже 0,1 МЕ/мл, расценивали как серонегативных, не имеющих защиты от дифтерии.

Как показало наше исследование, проведенное в пяти регионах РФ (Амурская, Иркутская, Нижегородская и Калининградская области, Республика Крым), серопревалентность волонтеров к возбудителю дифтерии (наличие IgG к дифтерийному токсину) составила 74,2-87,6% (средний показатель для объединенной когорты — 80,9%; 95% ДИ: 80,3-81,5). В целом наименее благополучной была ситуация в Калининградской области и Республике Крым. На всех территориях отмечена идентичная возрастная тенденция серопревалентности: наиболее «защищенными» являлись дети 1-5 лет, среди которых доля серопозитивных составила 86,4-95,1%, серопревалентность подростков и взрослых оставалась на стабильном уровне до 59 лет (77,3-92%); у лиц пожилого возраста (60 лет и старше) доля серопозитивных лиц значительно снижалась до 30-50%. Минимальная доля серопозитивных лиц выявлена среди пенсионеров, максимальная — у дошкольников и школьников, что соответствовало возрастному распределению серопозитивных лиц. В декретированных профессиональных группах (медицинские работники и работники образования) серопревалентность не отличалась от средней по региону.

Количественная характеристика серопревалентности к дифтерийному токсину оказалась идентичной на всех территориях: около половины волонтеров имели базовый защитный уровень антитоксических Abs 0,1-1,0 МЕ/мл. Доля «высокоуровневых» волонтеров (> 1,0 МЕ/мл; стойкая и длительная невосприимчивость к дифтерии) была значительной среди детей, особенно 1-5 лет (30-45%), минимальна среди лиц 60 лет и старше (13-15%). Высокие уровни Abs у детей объясня-

ются небольшим сроком, прошедшим с момента вакцинации/ревакцинации (вакцинация в первый год жизни, ревакцинация в 6-7 и 14 лет).

Ранее описана динамика иммунного ответа на вакцинацию: после первой ревакцинации у детей уровни антитоксических Abs достигают концентраций в 6-10 МЕ/мл и сохраняются при последующих ревакцинациях в 6-7 лет и 14 лет [18]. Со временем у всех вакцинированных и ревакцинированных сверхвысокие концентрации Abs снижаются до базового защитного уровня в 0,01-0,1 МЕ/мл (реакция нейтрализации в клетках Vero). Возможной причиной этого явления может быть естественное снижение уровня циркулирующих антитоксических Abs в крови, обусловленное возрастным угнетением иммунореактивности и/или постепенным ослаблением специфического иммунитета вследствие большого промежутка времени, прошедшего после последней ревакцинации, особенно в условиях низкой приверженности ревакцинации у взрослого населения. Снижение уровня антитоксических Abs с возрастом отмечают многие авторы [1, 4, 5, 30, 31, 32, 34]. В развитых странах, где дифтерия хорошо контролируется, практически отсутствует возможность естественной бустеризации для взрослых, вакцинированных в детском возрасте. ВОЗ рекомендует лицам, проживающим в районах с низкой заболеваемостью, получать бустерные дозы комбинированного дифтерийно-столбнячного анатоксина, хотя интервалы и число бустерных доз остаются неясными, поскольку данные о продолжительности иммунитета во взрослом возрасте недостаточны [41].

Полученные нами данные по серопревалентности и количественной характеристике иммунитета к дифтерийному токсину совпадают не только с результатами аналогичных исследований, проведенных нами в другом регионе РФ [12], но и коррелируют с результатами многолетнего серомониторинга иммунитета к дифтерии в субъектах РФ, который также показал, что состояние противодифтерийного иммунитета оставалось более высоким у лиц молодого возраста, а группами с недостаточной степенью иммунологической защиты от дифтерии, т. е. группами риска по заболеваемости и тяжести течения болезни являются лица 50 лет и старше [1, 5, 16].

При оценке охвата вакцинацией волонтеров различных возрастных групп мы столкнулись с объективными трудностями. Национальный календарь прививок предусматривает трехэтапную вакцинацию в течение первого года жизни, первую ревакцинацию в 18 мес., вторую – в 6-7 лет и третью – в 14 лет. Несмотря на то, что нацио-

нальным календарем предусмотрена ревакцинация против дифтерии взрослых каждые 10 лет, за повторной иммунизацией обращается лишь часть взрослого населения. Анализ полученных нами данных позволяет говорить с уверенностью о высоком охвате (92,6-99,8%) своевременной вакцинацией против дифтерии детского населения, что соответствует регламентируемому уровню (95%) на всех территориях (исключая детей 1-5 лет в Калининградской области) [20]. Информация о вакцинации взрослых могла включать как информацию о вакцинации/ревакцинации в детстве, так и последующие ревакцинации, и не позволяет оценить охват своевременной ревакцинацией в возрастной группе. Поэтому с уверенностью можно говорить только о том, что практически на всех территориях среди взрослых получили вакцину против дифтерии от 93% до 98,4% волонтеров (хотя бы одна законченная вакцинация в течение жизни).

Детальная оценка вакцинации против дифтерии значительно осложняется тем фактом, что для вакцинации и ревакцинации в различных возрастных группах используют многокомпонентные вакцины в зависимости от их доступности на территории в момент вакцинации. Один и тот же волонтер в детстве мог получить одну многокомпонентную вакцину, включающую дифтерийный компонент («АКДС», «Пентаксим», «Бубококк»), а в более старшем возрасте – другую (например, «АДС-М»). Поэтому анализ таких параметров, как структура используемых вакцин, а также серопревалентность волонтеров и уровни Abs, в зависимости от вида вакцины требует большой осторожности и рассмотрения индивидуального вакцинального статуса каждого волонтера с учетом числа ревакцинаций, их срока, вида вакцин.

Частота использования тех или иных вакцин значительно отличалась в возрастных группах. На всех территориях детей 1-5 лет преимущественно прививали многокомпонентной вакциной «Пентаксим» (76,4%), «АКДС» использовали у 12,2% детей этого возраста. Дети более старшего возраста привиты вакциной «АКДС» (около 50%), доля «Пентаксима» значительно ниже (18-23,8%). Взрослые 18-39 лет привиты равнозначно «АКДС» (вероятно, как вакцина для вакцинации и первой ревакцинации в 18 мес.) и вариантами этой вакцины без коклюшного и столбнячного компонента («АДС-М», «АДС» или «АД-М»), которые вероятнее всего были использованы для повторных ревакцинаций. Лица старше 40 лет вакцинированы «АДС-М», «АДС» или «АД-М», скорее всего в рамках повторных ревакцинаций.

Серопревалентность вакцинированных волонтеров к дифтерийному токсину не имела статистически значимых различий, за исключением Калининградской области и Республики Крым, где доля серопозитивных лиц после применения вакцины «АДС-М» (61,1 и 72,6%) оказалась статистически значимо ниже, чем после «АКДС» (82,1 и 83,8%) и «Пентаксима» (91,5 и 87,5%). Для изучения причин таких различий необходимо дополнительное исследование с верификацией данных о вакцинации.

Вне зависимости от вида использованной вакцины, среди вакцинированных волонтеров практически не отмечены статистически значимые различия в уровнях Abs к токсину дифтерии. Тот факт, что после вакцинации «Пентаксимом» доля лиц с максимальными уровнями Abs ($> 1,5$ МЕ/мл) статистически значимо выше, чем при других вакцинах, может быть обусловлен тем, что эта вакцина используется в РФ с 2008 г. исключительно для детей, то есть срок с момента проведения вакцинации составил от 1,5 до 15 лет, что могло повлиять на сохранение высокого уровня Abs у детей и подростков.

Ограничения исследования

В ходе исследования отмечены несколько факторов, которые могли повлиять на репрезентативность выборки или выводы. Высокая представленность пенсионеров и медицинских работников может быть связана с большей озабоченностью своим здоровьем, наличием свободного времени (пенсионеры) и желанием получить информацию о необходимости вакцинации (медицинские работники). Информация о факте вакцинации, использованная при оценке охвата вакцинацией, взята из анкет волонтеров и не всегда подтверждена медицинской документацией.

Выводы

1. В целом расчетный уровень популяционного иммунитета, необходимый для предотвращения эпидемического распространения возбудителя дифтерии (R_0), достигнут на всех территориях среди населения младше 60 лет. В Калининградской области и Республике Крым среди лиц 60 лет и старше, а также в Амурской и Нижегородской областях среди лиц 70 лет и старше этот показатель не достигает 60%. В то же время уровень популяционного иммунитета, регламентированный действующими в РФ документами (95% у детей, 90% у взрослых), практически не достигнут ни на одной территории, ни в одной возрастной группе (исключение

составили дети 1-5 лет в Иркутской и Нижегородской областях).

2. Уровень Abs у половины волонтеров составил 0,1-1,0 МЕ/мл, то есть обеспечивает базовую защиту от дифтерии. Высокие уровни Abs ($> 1,0$ МЕ/мл), обеспечивающие стойкий и длительный иммунитет, характерны для детей, особенно 1-5 лет (30-45%), что может быть обусловлено небольшим сроком, прошедшим с момента вакцинации/ревакцинации. У взрослых волонтеров уровни Abs ниже, вероятно, вследствие отсутствия бустеризации. Для поддержания необходимого уровня популяционного иммунитета и его напряженности необходим мониторинг антитоксического иммунитета среди взрослого населения и ревакцинация возрастных групп риска (лица старше 60 лет).

3. Трудности, возникающие при анализе различных аспектов вакцинации, свидетельствуют о необходимости создания единого национального регистра вакцинированных лиц. Предоставили подтверждающую медицинскую документацию с указанием названия вакцины не более 25% от общей когорты волонтеров, включая прежде всего детские сертификаты о прививках (около 70% детей); для взрослых представленность медицинской информации была значительно ниже – от 7% у 18-29 лет до 3% у лиц 70 лет и старше.

Этическая декларация

Исследование проведено в соответствии с руководящими принципами Хельсинкской декларации, одобрено локальным Этическим комитетом Санкт-Петербургского института Пастера (№ 694 протокола 86, дата утверждения 17.08.2023). Все участники исследования подписали информированное согласие.

Благодарности

Авторы выражают благодарность сотрудникам управлений Роспотребнадзора и Центров гигиены и эпидемиологии в Нижегородской, Амурской, Калининградской, Иркутской областях, Межрегионального управления Роспотребнадзора по Республике Крым и городу федерального значения Севастополю, а также сотрудникам Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Иркутского научно-исследовательского противочумного института, Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной за организацию сбора образцов и проведение лабораторных исследований.

Список литературы / References

1. Басов А.А., Максимова Н.М., Высочанская С.О., Цвиркун О.В., Яцковский К.А., Адугюзелов С.Э. Оценка состояния противодифтерийного иммунитета в разных возрастных группах населения Российской Федерации по данным серомониторинга 2015–2021 годов // Эпидемиология и вакцинопрофилактика, 2023. Т. 22, № 5. С. 63-73. [Basov A.A., Maksimova N.M., Vysochanskaya S.O., Tsvirkun O.V., Yatskovsky K.A., Aduguzelov S.E. Assessment of the State of Antidiphtheria Immunity in Different Age Groups of the Population of the Russian Federation Based on Seromonitoring Data for 2015–2021. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccine Prevention*, 2023, Vol. 22, no. 5, pp. 63-73. (In Russ.)]
2. 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: 03.12.2025). [From the history of the calendar of preventive vaccinations in the USSR/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: December 3, 2025)].
3. Калькуляторы Radar [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://radar-research.ru/instruments/calculators> (дата обращения: 29.04.2024). [Radar Calculators [Electronic resource]. Available at: <https://radar-research.ru/instruments/calculators> (date of access: April 29, 2024)].
4. Ковалев Е.В., Харсеева Г.Г., Ненадская С.А., Рябова А.М., Алутина Э.Л., Воротникова И.С., Мирошниченко Г.А., Швагер М.М., Занина М.Я. Противодифтерийный антитоксический иммунитет у населения г. Ростова-на-Дону и Ростовской области // Эпидемиология и вакцинопрофилактика, 2019. Т. 18, № 2. С. 68-73. [Kovalev E.V., Kharseeva G.G., Nenadskaya S.A., Ryabova A.M., Alutina E.L., Vorotnykova I.S., Myroshnichenko G.A., Shvager M.M., Zanina M.Ya. Anti-diphtheria antitoxic immunity in the population of rostov-on-don and the rostov region. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccine Prevention*, 2019, Vol. 18, no. 2, pp. 68-73. (In Russ.)]
5. Максимова Н.М., Якимова Т.Н., Маркина С.С., Яцковский К.А., Адугюзелов С.Э. Дифтерия в России в 21 веке // Эпидемиология и вакцинопрофилактика, 2017. Т. 16, № 5. С. 4-15. [Maksimova N.M., Yakimova T.N., Markina S.S., Yatskovsky K.A., Aduguzelov S.E. Diphtheria in Russia in the 21st century. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccine Prevention*, 2017, Vol. 16, no. 5, pp. 4-15. (In Russ.)]
6. Максимова Н.М., Котова Е.А., Жилина Н.Я. Заболеваемость дифтерией в России в 1993-1995 гг. // Эпидемиология и инфекционные болезни, 1997. № 4. С. 8-10. [Markina S.S., Maksimova N.M., Kotova E.A., Zhilina N.Ya. Diphtheria incidence in Russia in 1993-1995. *Epidemiologiya i infektsionnyye bolezni = Epidemiology and Infectious Diseases*, 1997, no. 4, pp. 8-10. (In Russ.)]
7. Медицинская статистика [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://medstatistic.ru/> (дата обращения: 01.06.2025). [Medical statistics [Electronic resource]. Available at: <https://medstatistic.ru/> (date of access: June 1, 2025)].
8. Носов С.Д., Костюкова Н.Н. Дифтерия // Большая медицинская энциклопедия. М.: Советская энциклопедия, 1977. Т. 7. С. 1193-1220. [Nosov S.D., Kostyukova N.N. Diphtheria. In: Great Medical Encyclopedia]. Moscow: Sovetskaya entsiklopediya, 1977. Vol. 7, pp. 1193-1220.
9. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2024 году: Государственный доклад [Электронный ресурс]. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2025. 424 с. Режим доступа: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=30171 (дата обращения: 25.01.2026). [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2024: State report [Electronic resource]. Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 2025. 424 p. Available at: www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=30171 (date of access: January 25, 2026)].
10. Организация и проведение серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета к инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики (дифтерия, столбняк, коклюш, корь, краснуха, эпидемический паротит, полиомиелит, гепатит В): Методические указания [Электронный ресурс]. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2011. 19 с. Режим доступа: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4852 (дата обращения: 25.01.2026). [Organization and implementation of serological monitoring of the state of collective immunity to infections controlled by specific prophylaxis (diphtheria, tetanus, whooping cough, measles, rubella, mumps, poliomyelitis, hepatitis B): Methodological guidelines [Electronic resource]. Moscow: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor, 2011. 19 p. Available at: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4852 (date of access: January 25, 2026)].
11. Попова А.Ю., Тотолян А.А. Методология оценки популяционного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 в условиях пандемии COVID-19 // Инфекция и иммунитет, 2021. Т. 11, № 4. С. 609-616. [Popova A.Yu., Totolyan A.A. Methodology for assessing population immunity to the SARS-CoV-2 virus in the context of the

COVID-19 pandemic. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2021, Vol. 11, no. 4, pp. 609-616. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-MFA-1770.

12. Попова А.Ю., Смирнов В.С., Егорова С.А., Миличкина А.М., Туров В.М., Дрозд И.В. Васильева З.В., Жимбаева О.Б., Губанова А.В., Буц Л.В., Глазкова Е.С., Зоткин Н.Н., Арбузова Т.В., Демидюк О.И., Иванов В.А., Дымченко Г.Б., Тотолян А.А. Популяционный иммунитет к кори, краснухе, паротиту и дифтерии у населения некоторых районов Херсонской области // *Инфекция и иммунитет*, 2025. Т. 15, № 6. С. 1159-1178. [Popova A.Yu., Smirnov V.S., Egorova S.A., Milichkina A.M., Turov V.M., Drozd I.V., Vasilyeva Z.V., Zhimbaeva O.B., Gubanova A.V., Buts L.V., Glazkova E.S., Zotkin N.N., Arbuzova T.V., Demidyuk O.I., Ivanov V.A., Dymchenko G.B., Totolyan A.A. Population immunity to measles, rubella, mumps and diphtheria in the population of some districts of the Kherson region. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2025, Vol. 15, no. 6, pp. 1159-1178. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-MRM-18042.

13. Приказ Минздрава России от 06.12.2021 № 1122н (ред. от 12.12.2023) «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показателям и порядка проведения профилактических прививок» (Зарегистрирован 20.12.2021 № 66435). [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202112200070> (дата обращения: 25.01.2026). [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated December 6, 2021 No. 1122n (as amended on December 12, 2023) "On approval of the National Immunization Schedule, the Immunization Schedule for epidemic indications, and the Procedure for administering preventive vaccinations" (Registered on December 20, 2021 No. 66435). [Electronic resource]. Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202112200070> (date of access: January 25, 2026)].

14. Рябенко Ю.Н., Рябенко Э.Б. Дифтерия и ее профилактика // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 2025. Т. 27, № 1. С. 23-26. [Ryabenko Yu.N., Ryabenko E.B. Diphtheria and its prevention. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2025, Vol. 27, no. 1, pp. 23-26. (In Russ.)]

15. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28.01.2021 № 4 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» (Зарегистрирован 15.02.2021 № 62500). [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202102180019> (дата обращения: 27.12.2025). [Decree of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation dated January 28, 2021 No. 4 "On approval of Sanitary Rules and Regulations SanPiN 3.3686-21 "Sanitary and Epidemiological Requirements for the Prevention of Infectious Diseases" (Registered February 15, 2021 No. 62500). [Electronic resource]. Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202102180019> (date of access: December 27, 2025)].

16. Семененко Т.А., Русакова Е.В., Щербачев А.Г., Гайдаренко А.Д., Готвянская Т.П., Евсева Л.Ф., Сипачева Н.Б., Гусева Е.В., Никитина Г.Ю., Шапошников А.А. Состояние популяционного иммунитета в отношении управляемых инфекций (по материалам банка сывороток крови) // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*, 2021, № 6. С. 10-15. [Semenenko T.A., Rusakova E.V., Shcherbakov A.G., Gaidarenko A.D., Gotvyanskaya T.P., Evseeva L.F., Sipacheva N.B., Guseva E.V., Nikitina G.Yu., Shaposhnikov A.A. State of population immunity against vaccine-preventable infections (based on blood serum bank data). *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktualnye voprosy = Epidemiology and Infectious Diseases. Current Issues*, 2021, no. 6, pp. 10-15. (In Russ.)]

17. Серологические методы диагностики и мониторинга дифтерийной инфекции: Методические рекомендации [Электронный ресурс]. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2016. 16 с. Режим доступа: <https://meganorm.ru/Data2/1/4293755/4293755688.pdf> (дата обращения: 15.01.2026). [Serological methods for diagnosis and monitoring of diphtheria infection: Methodological recommendations [Electronic resource]. Moscow: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rosпотребнадзор, 2016. 16 p. Available at: <https://meganorm.ru/Data2/1/4293755/4293755688.pdf> (date of access: January 15, 2026)].

18. Шмелева Е.А., Попова Т.Н., Сафронова А.В. Особенности формирования естественного и поствакцинального противодифтерийного антитоксического иммунитета // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*, 2021. Т. 20, № 1. С. 100-113. [Shmeleva E.A., Popova T.N., Safronova A.V. Features of the formation of natural and post-vaccination anti-diphtheria antitoxic immunity. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika = Epidemiology and Vaccine Prevention*, 2021, Vol. 20, no. 1, pp. 100-113. (In Russ.)]

19. Шмелева Е.А., Мелехова А.В., Сафронова А.В. Популяционные и эпидемиологические аспекты носительства токсигенных (Cd tox+) и нетоксигенных (Cd tox-) коринебактерий дифтерии (C.diphtheriae) // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*, 2023, Т. 22, № 3. С.: 85-92. [Shmeleva E.A., Melekhova A.V., Saphronova A.V. Population and Epidemiological Aspects of Carriage of Toxigenic (Cd tox+) and Non-toxigenic (Cd tox-) Diphtheria corynebacteria. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika = Epidemiology and Vaccine Prevention*, 2023, Vol. 22, no. 3, pp. 85-92. (In Russ.)]

20. Эпидемиологический надзор за дифтерией: Методические указания [Электронный ресурс]. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2012. 27 с. Режим доступа: <https://www.>

rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4862 (дата обращения: 27.01.2026). [Epidemiological surveillance of diphtheria: Methodological guidelines [Electronic resource]. Moscow: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor, 2012. 27 p. Available at: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4862 (date of access: January 27, 2026)].

21. Abdulrasheed N., Lawal L., Mogaji A.B., Abdulkareem A.O., Shuaib A.K., Adeoti S.G., Amosu O.P., Muhammad-Olodo A.O., Lawal A.O., Jaji T.A., Abdul-Rahman T. Recurrent diphtheria outbreaks in Nigeria: A review of the underlying factors and remedies. *Immun. Inflamm. Dis.*, 2023, vol. 11, no 11, e1096. doi: 10.1002/iid3.1096.

22. Adegboye O.A., Alele F.O., Pak A., Castellanos M.E., Abdullahi M.A.S., Okeke M.I., Emeto T.I., McBryde E.S. A resurgence and re-emergence of diphtheria in Nigeria, 2023. *Ther. Adv. Infect. Dis.*, 2023, Vol. 10, 20499361231161936. doi: 10.1177/20499361231161936.

23. Agresti A., Coull B.A. Approximate is better than “exact” for interval estimation of binomial proportions. *Am. Stat.*, 1998, vol. 52, no. 2, pp. 119-126.

24. Balasubramanian C. Understanding the Basic Reproduction Number (R0): The Key to Tracking Disease Spread. 2024. Available at: <https://www.gideononline.com/blogs/understanding-the-basic-reproduction-number-r0-the-key-to-tracking-disease-spread>.

25. Begg N. Manual for the management and control of Diphtheria in the European Region. The Expanded Programme on Immunization in the European Region of WHO. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 1994. Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/108107>.

26. Cherri Z., Lau K., Nellums L.B., Himmels J., Deal A., McGuire E., Mounier-Jack S., Norredam M., Crawshaw A., Carter J., Seedat F., Clemente N.S., Bouaddi O., Friedland J.S., Edelstein M., Hargreaves S.. The immune status of migrant populations in Europe and implications for vaccine-preventable disease control: a systematic review and meta-analysis. *J. Travel Med.*, 2024, Vol. 31, no. 6, taae033. doi: 10.1093/jtm/taae033.

27. Djaafara B.A., Adrian V., Eriawati E., Elyazar I.R.F., Hamers R.L., Baird J.K., Thwaites G.E., Clapham H.E. Modeling the transmission dynamics and control strategies during the 2017 diphtheria outbreak in Jakarta, Indonesia. *Infect. Dis. Model.* 2025, Vol. 11, no. 1 pp. 1-15.

28. Dittmann S. Epidemic diphtheria in the Newly Independent States of the former USSR – situation and lessons learned. *Biologicals*, 1997, Vol. 25, no. 2, pp. 179-186.

29. European Centre for Disease Prevention and Control. Increase of reported diphtheria cases among migrants in Europe due to *Corynebacterium diphtheriae*, 2022. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/increase-reported-diphtheria-cases-among-migrants-europe-due-corynebacterium>.

30. Karyanti M.R., Nelwan E.J., Assyidiqie I.Z., Satari H.I., Hadinegoro S.R. Diphtheria Epidemiology in Indonesia during 2010-2017. *Acta Med. Indones*, 2019, Vol. 51, no. 3, pp. 205-213.

31. Lamichhane A., Radhakrishnan S. Diphtheria. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560911/>.

32. Liang J.L., Tiwari T., Moro P., Messonnier N.E., Reingold A., Sawyer M., Clark T.A. Prevention of Pertussis, Tetanus, and Diphtheria with Vaccines in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm. Rep.*, 2018, Vol. 67, no. 2, pp. 1-44.

33. Matsuyama R., Akhmetzhanov A.R., Endo A., Lee H., Yamaguchi T., Tsuzuki S., Nishiura H. Uncertainty and sensitivity analysis of the basic reproduction number of diphtheria: a case study of a Rohingya refugee camp in Bangladesh, November–December 2017. *PeerJ*, 2018, Vol. 6, e4583. doi: 10.7717/peerj.4583.

34. Plans-Rubió P. Evaluation of the establishment of herd immunity in the population by means of serological surveys and vaccination coverage. *Hum. Vaccin. Immunother.*, 2012, Vol. 8, no. 2, pp. 184-188.

35. Popova A.Yu., Egorova S.A., Smirnov V.S., Ezhlova E.B., Milichkina A.M., Melnikova A.A., Bashketova N.S., Istorik O.A., Buts L.V., Ramsay E.S., Drozd I.V., Zhimbaeva O.B., Drobyshevskaya V.G., Danilova E.M., Ivanov V.A., Totolian A.A. Herd immunity to vaccine preventable infections in Saint Petersburg and the Leningrad region: serological status of measles, mumps, and rubella. *Russian Journal of Infection and Immunity*, 2024, Vol. 14, no. 6, pp. 1187-1208. doi: 10.15789/2220-7619-HIT-17797.

36. Staehelin C., Chernet A., Sydow V., Piso R.J., Suter-Riniker F., Funez S., Nickel B., Paris D.H., Labhardt N.D. Seroprotection rates of vaccine-preventable diseases among newly arrived Eritrean asylum seekers in Switzerland: a cross-sectional study. *J. Travel Med.*, 2019, Vol. 26, no. 6, taz035. doi: 10.1093/jtm/taz035.

37. Truelove S.A., Keegan L.T., Moss W.J., Chaisson L.H., Macher E., Azman A.S., Lessler J. Clinical and epidemiological aspects of diphtheria: a systematic review and pooled analysis. *Clin. Infect. Dis.*, 2020, Vol. 71, iss. 1, pp. 89-97.

38. Wald A., Wolfowitz J. Confidence limits for continuous distribution functions. *Ann. Math. Statist.*, 1939, Vol. 10, no. 2. pp. 105-118.

39. Weinberger B. Adult vaccination against tetanus and diphtheria: the European perspective. *Clin. Exp. Immunol.*, 2017, Vol. 187, no. 1, pp. 93-99.

40. White L.F., Pagano M. A likelihood-based method for real-time estimation of the serial interval and reproductive number of an epidemic. *Stat. Med.*, 2008, Vol. 27, no. 16, pp. 2999-3016.
41. World Health Organization. Diphtheria vaccine: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec.*, 2017, Vol. 92, pp. 31. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/diphtheria-vaccines-who-position-paper-august-2017>.
42. World Health Organization. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of diphtheria vaccines (adsorbed), Annex 4, TRS No 980. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/annex4-trs-980-diphtheria>.
43. Zwizwai R. Infectious disease surveillance update. *Lancet Infect. Dis.*, 2017, Vol. 17, no 8, 809. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30415-2.

Авторы:

Попова А.Ю. — д.м.н., профессор, руководитель Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Россия

Смирнов В.С. — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Егорова С.А. — д.м.н., заместитель директора по инновациям ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Буц Л.В. — врач-эпидемиолог ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Миличкина А.М. — к.м.н., главный врач медицинского центра ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Иванов В.А. — системный аналитик ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Данилова Е.М. — к.м.н., заведующая диспансерно-поликлиническим отделением медицинского центра ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Жимбаева О.Б. — заведующая лабораторией молекулярно-генетической диагностики медицинского центра ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Popova A. Yu., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russian Federation

Smirnov V.S., PhD, MD (Medicine), Professor, Leading Researcher, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Egorova S.A., PhD, MD (Medicine), Deputy Director for Innovation, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Buts L.V., Epidemiologist, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Milichkina A.M., PhD (Medicine), Chief Physician, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Ivanov V.A., Systems Analyst, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Danilova E.M., PhD (Medicine), Head, Outpatient Department, Medical Center, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Zhimbaeva O.B., Head, Molecular Genetic Diagnostics Laboratory, Medical Center, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Дробышевская В.Г. — заведующая центральной клинико-диагностической лабораторией медицинского центра ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Коцарь О.В. — руководитель группы ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Курганова О.П. — к.м.н., руководитель Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Амурской области, г. Благовещенск, Россия

Пеньковская Н.А. — руководитель Межрегионального управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Крым и городу федерального значения Севастополю, г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Бабура Е.А. — руководитель Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Калининградской области, г. Калининград, Россия

Поталицина Н.Е. — заместитель руководителя Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Иркутской области, г. Иркутск, Россия

Балахонov С.В. — д.м.н., профессор, директор ФКУЗ «Иркутский ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Иркутск, Россия

Садькова Н.А. — заместитель руководителя Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Нижегородской области, г. Нижний Новгород, Россия

Зайцева Н.Н. — д.м.н., директор ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Нижний Новгород, Россия

Бурдинская Е.Н. — главный врач ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Амурской области», г. Благовещенск, Россия

Натыкан Ю.А. — заведующая отделом обеспечения эпидемиологического надзора ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Амурской области», г. Благовещенск, Россия

Листопад С.А. — начальник отдела эпидемиологического надзора Межрегионального управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Крым и городу федерального значения Севастополю, г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Миронова Л.В. — д.м.н., заместитель директора ФКУЗ «Иркутский ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Иркутск, Россия

Drobyshevskaya V.G., Head, Central Clinical Diagnostic Laboratory, Medical Center, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Kotsar O.V., Team Leader, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Kurganova O.P., PhD (Medicine), Head, Amur Region Office of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Blagoveshchensk, Russian Federation

Penkovskaya N.A., Head, Interregional Office of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing for the Republic of Crimea and the Federal City of Sevastopol, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Babura E.A., Head, Kaliningrad Region Office of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Kaliningrad, Russian Federation

Potalitsyna N.E., Deputy Head, Irkutsk Region Office of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Irkutsk, Russian Federation

Balakhonov S.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Director, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East Awarded with Order of the Red Banner, Irkutsk, Russian Federation

Sadykova N.A., Deputy Head, Nizhny Novgorod Region Office of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Zaitseva N.N., PhD, MD (Medicine), Director, Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Academician I.N. Blokhina, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Burdinskaya E.N., Chief Physician, Center for Hygiene and Epidemiology in the Amur Region, Blagoveshchensk, Russian Federation

Natykan Yu.A., Head, Epidemiological Surveillance Department, Center for Hygiene and Epidemiology in the Amur Region, Blagoveshchensk, Russian Federation

Listopad S.A., Head, Department of Epidemiological Surveillance, Interregional Office of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing for the Republic of Crimea and the Federal City of Sevastopol, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Mironova L.V., PhD, MD (Medicine), Deputy Director, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East Awarded with Order of the Red Banner, Irkutsk, Russian Federation

Дубровина В.И. — д.б.н., заведующая лабораторией патофизиологии ФКУЗ «Иркутский ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Иркутск, Россия

Полянина А.В. — к.м.н., заместитель директора ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Нижний Новгород, Россия

Кашикова А.Д. — к.м.н., научный сотрудник ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Нижний Новгород, Россия

Дерябина О.И. — заместитель главного врача ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Нижегородской области», г. Нижний Новгород, Россия

Сенина М.Д. — ведущий специалист-эксперт Управления эпидемиологического благополучия населения, Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Нижегородской области, г. Нижний Новгород, Россия

Лиханова Н.А. — начальник отдела эпидемиологического надзора, Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Иркутской области, г. Иркутск, Россия

Усовик Н.Г. — ведущий специалист-эксперт, Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Иркутской области, г. Иркутск, Россия

Беркович Н.А. — заведующая эпидемиологическим отделом ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Крым и городе федерального значения Севастополе», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Молчанова Ж.Р. — начальник отдела эпидемиологического надзора, Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Калининградской области, г. Калининград, Россия

Кудряшова Е.А. — заместитель министра, Министерство здравоохранения Калининградской области, г. Калининград, Россия

Сварваль А.В. — к.м.н., старший научный сотрудник ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Сужаева Л.В. — младший научный сотрудник ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Глазкова Е.С. — лаборант-исследователь ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Dubrovina V.I., PhD, MD (Biology), Head, Laboratory of Pathophysiology, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East Awarded with Order of the Red Banner, Irkutsk, Russian Federation

Polyanina A.V., PhD (Medicine), Deputy Director, Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Academician I.N. Blokhina, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Kashnikova A.D., PhD (Medicine), Researcher, Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Academician I.N. Blokhina, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Deryabina O.I., Deputy Chief Physician, Center for Hygiene and Epidemiology in the Nizhny Novgorod Region, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Senina M.D., Leading Specialist and Expert of the Department for Epidemiological Welfare of the Population, Nizhny Novgorod Region Office of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Likhanova N.A., Head, Epidemiological Surveillance Department, Irkutsk Region Office of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Irkutsk, Russian Federation

Usovik N.G., Leading Specialist and Expert, Irkutsk Region Office of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Irkutsk, Russian Federation

Berkovich N.A., Head, Epidemiology Department, Center for Hygiene and Epidemiology in the Republic of Crimea and the Federal City of Sevastopol, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Molchanova Zh.R., Head, Epidemiological Surveillance Department, Kaliningrad Region Office of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Kaliningrad, Russian Federation

Kudryashova E.A., Deputy Minister, Ministry of Health of the Kaliningrad Region, Kaliningrad, Russian Federation

Svarval A.V., PhD (Medicine), Senior Researcher, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Suzhaeva L.V., Junior Researcher, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Glazkova E.S., Research Assistant, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Курова Н.Н. — к.м.н., старший научный сотрудник ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Kurova N.N., PhD (Medicine), Senior Researcher, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Тотolian Арег А. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Totolian Areg A., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Director, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 07.02.2026

Отправлена на доработку 10.02.2026

Принята к печати 23.02.2026

Received 07.02.2026

Revision received 10.02.2026

Accepted 23.02.2026

КОНДИЦИОНИРОВАННЫЕ ЭМБРИОНАМИ СРЕДЫ ИЗМЕНЯЮТ ЭФФЕКТОРНЫЕ ФУНКЦИИ ЕСТЕСТВЕННЫХ КИЛЛЕРОВ *IN VITRO*

**Зементова М.С., Тыщук Е.В., Комарова Е.М., Лесик Е.А.,
Объедкова К.В., Беспалова О.Н., Соколов Д.И.**

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Резюме. НК-клетки представляют собой преобладающую популяцию лимфоцитов в эндометрии. НК-клетки взаимодействуют с эмбрионом во время имплантации, влияя на успех имплантации. Однако в настоящее время в литературе недостаточно данных о влиянии предимплантационных эмбрионов на функциональную активность НК-клеток. Задача НК-клеток в зоне маточно-плацентарного контакта – контролировать инвазию трофобласта, стимулировать или ограничивать ее. Было показано, что цитокины, секретируемые как эмбрионами, так и НК-клетками, такие как IL-1 β , IL-6, IL-8, GM-CSF и IP-10, стимулируют миграцию и инвазию клеток трофобласта. Поэтому целью данного исследования была разработка технологии клеточной диагностики для прогнозирования репродуктивных потерь на основе анализа влияния отработанной среды для культивирования эмбрионов (КЭС) на цитотоксическую активность НК-клеток в отношении клеток трофобласта JEG-3 в модели цитотоксичности *in vitro*. Было обнаружено, что гибель клеток JEG-3 после совместного культивирования с клетками НК-92 была выше спонтанной гибели клеток линии JEG-3. В совокупности отработанные культуральные среды эмбрионов, которые не были разделены на группы в зависимости от качества эмбрионов, снижали гибель клеток линии JEG-3 при совместном культивировании с клетками НК-92. Мы установили, что КЭС эмбрионов класса А (отличного качества) снижают эффекторные функции естественных киллеров в отношении клеток трофобласта JEG-3. Мы предполагаем, что эмбрионы с самым высоким потенциалом к имплантации (класс А) выделяют факторы, которые подавляют цитотоксичность НК-клеток по отношению к клеткам трофобласта, тем самым способствуя выживанию эмбриона и успешной имплантации. Ранее мы выявили цитокины, влияющие на функции НК-клеток, IL-6, IL-8, IL-1 β , IL-10, IP-10 и GM-CSF, секретируемые эмбрионами отличного качества в отработанную питательную среду.

Адрес для переписки:

Зементова Мария Сергеевна
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства,
гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»
199034, Россия, Санкт-Петербург,
Менделеевская линия, 3,
Тел.: 8 (951) 650-25-28.
E-mail: marizementova@mail.ru

Address for correspondence:

Maria S. Zementova
D. Ott Research Institute for Obstetrics,
Gynecology and Reproductology
3 Mendeleevskaya Line
St. Petersburg
199034 Russian Federation
Phone: +7 (951) 650-25-28.
E-mail: marizementova@mail.ru

Образец цитирования:

М.С. Зементова, Е.В. Тыщук, Е.М. Комарова,
Е.А. Лесик, К.В. Объедкова, О.Н. Беспалова,
Д.И. Соколов «Кондиционированные эмбрионами среды
изменяют эффекторные функции естественных
киллеров *in vitro*» // Медицинская иммунология, 2026.
Т. 28, № 2. С. 445-450.
doi: 10.15789/1563-0625-ECM-3292

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

For citation:

M.S. Zementova, E.V. Tyschuk, E.M. Komarova, E.A. Lesik,
K.V. Obedkova, O.N. Bepalova, S.D. Igorevich "Embryo-
conditioned media alter the effector functions of natural killers
in vitro", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya
Immunologiya, 2026, Vol. 28, no. 2, pp. 445-450.
doi: 10.15789/1563-0625-ECM-3292

© Zementova M.S. et al., 2026
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-ECM-3292

Таким образом, эмбрионы отличного качества с наибольшим потенциалом имплантации выделяют факторы, которые модулируют эффекторные функции НК-клеток на границе системы «мать – плод». Метод оценки качества эмбрионов с использованием функциональной модели в целом соответствует морфологической системе оценки качества эмбрионов и может быть рекомендован для использования в клинической практике.

Ключевые слова: КЭС, НК-клетки, цитокины, трофобласт, имплантация, цитотоксичность

EMBRYO-CONDITIONED MEDIA ALTER THE EFFECTOR FUNCTIONS OF NATURAL KILLERS *IN VITRO*

Zementova M.S., Tyschuk E.V., Komarova E.M., Lesik E.A.,
Obedkova K.V., Besspalova O.N., Igorevich S.D.

D. Ott Research Institute for Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. NK cells represent the predominant endometrial lymphocyte subpopulation. During implantation phase, NK cells participate in communications with embryo, thus influencing successful implantation. However, there is currently a lack of literature data regarding potential influence of pre-implantation embryos on functional activity of NK cells. The role of NK cells in the utero-placental contact zone is to control trophoblast invasion, stimulate or limit it. Cytokines secreted by both embryo and NK cells, e.g., IL-1 β , IL-6, IL-8, GM-CSF, and IP-10, have been shown to stimulate migration and invasion of trophoblast cells. Therefore, the purpose of this study was to develop a cellular diagnostic technology for predicting reproductive failure by investigating the effect of the spent, embryo-conditioned culture media (ECM) on the cytotoxic activity of NK cells towards trophoblast JEG-3 cells using an *in vitro* cytotoxicity model. We have found that the death rate of JEG-3 cells after co-culture with NK-92 cells was higher than the rates of spontaneous JEG-3 cell death. In general, the series of spent ECM, which were not divided into groups by quality of the cultured embryos, have reduced the death of JEG-3 cells when co-cultured with NK-92 cells. We have revealed that ECM from grade A (excellent-quality) embryos reduce the effector functions of natural killer cells against JEG-3 trophoblast cells. Hence, we suggest that the embryos with highest implantation potential (grade A) secrete factors that suppress NK cell cytotoxicity toward trophoblast cells, thereby promoting embryonic survival and its successful implantation. Previously, we have detected cytokines affecting NK cell functions IL-6, IL-8, IL-1 β , IL-10, IP-10 and GM-CSF secreted by excellent quality embryos into a spent culture medium. Thus, excellent-quality embryos with the greatest implantation potential secrete factors that modulate NK cell effector functions at the maternal-fetal interface. The method of assessing the embryo quality by means of functional model is, generally, consistent with morphological approach to the quality assessment of embryos and may be recommended for usage in clinical practice.

Keywords: ECM, NK cells, cytokines, trophoblast, implantation, cytotoxicity

Supported by ESR №1022040700815-2, FGWN-2023-0006 “Development of a complex of cellular diagnostic technologies for forecasting and personalized correction of reproductive losses” (Sokolov D.I.).

Introduction

Implantation plays a crucial role in the establishment of pregnancy [2]. Most reproductive failures are caused by impaired embryo development during the implantation stage [2]. Currently, morphological assessment of embryo quality is mainly used in

clinical practice to evaluate implantation potential in IVF cycles. However, this approach has significant limitations and correlates poorly with actual embryo implantation potential [2, 9]. In this regard, one of the key priorities in reproductive medicine today is the development of an effective, non-invasive test that capable of individually predicting the chances of successful implantation for each embryo.

The interaction between the mother's immune system and the developing fetus represents a complex dialogue, in which the fetus demonstrates its antigens and the maternal body recognises and responds to them [1]. The maternal innate immune system

serves as a key regulator of this process, establishing the unique immunological environment essential for successful pregnancy [1]. When an embryo implants into the uterus, inflammatory mediators are actively produced due to the involvement of lymphocytes. This leads to significant changes in the composition of endometrial cells preparing for the formation of the placenta [1].

CD56bright uterine natural killer (uNK) cells predominate in the endometrium. These cells constitute at least 30% of the total endometrial lymphocyte population, regardless of the phase of the menstrual cycle. Their quantity progressively increases during the secretory phase, and in early pregnancy, they can account for up to 70% [1].

During placenta formation, the chorionic villi attach to the basal layer of the uterine decidua, ensuring the establishment of adequate maternal blood supply. In the course of this process, trophoblast cells interact with a specialized subset of NK cells in the decidual membrane (dNK). dNK cells play a key in angiogenesis and remodelling of uterine spiral arteries, as well as in regulating the extent of trophoblast invasion into the uterine wall [1].

Thus, NK cells represent the predominant lymphocyte population in the endometrium. NK cells engage in communication with the embryo during implantation, influencing implantation success. However, there is currently a lack of data in the literature regarding the influence of pre-implantation embryos on NK cell functional activity. Therefore, the purpose of this study was to develop a cellular diagnostic technology for predicting reproductive failure by investigating the effect of spent embryo culture media (ECM) on the cytotoxic activity of NK cells against trophoblast JEG-3 cells in an *in vitro* cytotoxicity model.

Materials and methods

Embryos used in the study

ECM obtained from fragmented embryos (44±1 hour of cultivation) at the stage of 4 blastomeres were used as supernatants. The spent culture medium obtained from each embryo was aliquoted in a volume of 40 µl into two Eppendorf tubes in order to further analyze the effect of the supernatant on the cytotoxic activity of NK-92 cells. The supernatants were frozen and stored at -80°C. Spent culture media were collected from 22 embryos of 22 patients.

Cell lines

Cells of the NK-92 line (ATCC, USA) were used in the work. The cells were cultured in plastic vials for suspension cultures in accordance with the manufacturer's recommendations (ATCC, USA). During cultivation a complete culture medium was used with the addition of IL-2 500 IU of the following composition: aMEME sterile nutrient medium

(Biolot, Russian Federation) with L-glutamine with the addition of 10% inactivated fetal veal serum (ETS), 10% inactivated equine serum (DHS), 0.2 mM myoinositol, 0.02 mM folic acid, 2 mM L-glutamine, 50 mcg/ml gentamicin, 20 mM HEPES buffer, 0.1 mM mercaptoethanol (Sigma, USA). The cells of the NK-92 line were transplanted 3 times a week after 1-2 days.

Trophoblast cells of the JEG-3 line (ATCC, USA) were cultured in plastic vials for adhesive cultures in accordance with the manufacturer's recommendations (ATCC, USA). Cultivating JEG-3 cells were in complete culture medium of the following composition: DMEM sterile nutrient medium (Biolot, Russian Federation) with the addition of 10% inactivated fetal veal serum (ETS), 100 U/ml penicillin and 100 mcg/ml streptomycin, 0.5 mM L-glutamine, 1% interchangeable acids, 1 mM sodium pyruvate (Sigma, USA). The JEG-3 suspension culture was replanted 2 times a week after 2-3 days. To disintegrate the monolayer of JEG-3 cells a mixture of trypsin (Biolot, Russian Federation) and versene (Biolot, Russian Federation) was used in a 1:1 ratio.

Cell culture and all experiments were carried out in a humid atmosphere at 37 °C and 5% CO₂. The viability of cells during replanting and in experiments was assessed using a trypan blue solution, while it was at least 95%.

Evaluation of the cytotoxic activity of NK-92 cells against JEG-3 cells in the presence of ECM.

NK-92 (ATCC, USA) cell lines were used as effector cells and JEG-3 (ATCC, USA) cells were used as target cells. NK-92 cells were introduced in a volume of 25 µl and cultured in 96-well plates for suspension cultures. CES from quality A, AB, B and C embryos in a volume of 75 µl was added to part of the wells, reaching a concentration of 6*10⁶ cells in 1 ml of culture medium. A medium for the cultivation of G-TL embryos in a volume of 75 µl was introduced into the control wells. 50 µl of JEG-3 cells prestained with carboxyfluorescein succinimidyl ether (CFSE) (Sigma, USA) were added to the wells with NK-92 cells, achieving an effector:target ratio of 10:1. The cells were then incubated for 4 hours in incubator. After incubation, the cells were washed and treated with propidium iodide (PI) solution (Sigma, USA). The effect of CES from 22 embryos of different quality was analyzed. The analysis was performed using a FACSCantoII flow cytofluorimeter (BD, USA).

Statistical processing of results

Statistical processing of the results was performed in GraphPad Prism 8.0.1, using the nonparametric Mann-Whitney U-test. Each dilution of embryo-conditioned media was analyzed in one repeat in each experiment (n = 22). Each control sample was analyzed in three repetitions.

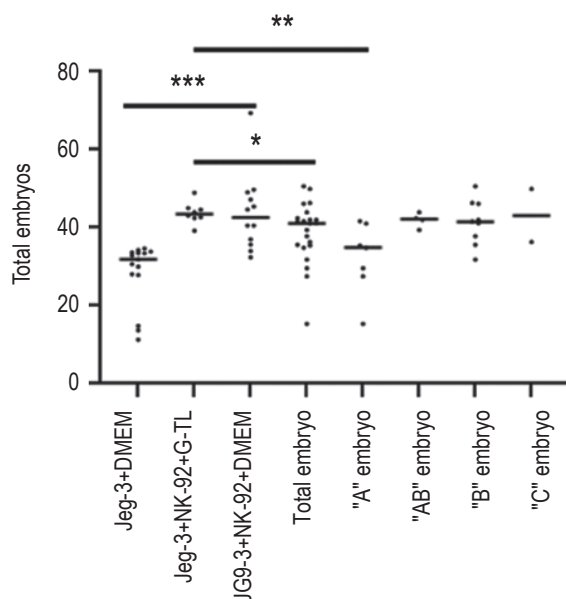


Figure 1. Relative number of dead cells of the JEG-3 line in the presence of CES embryos of different quality.

Note. JEG-3+DMEM (n = 15) is the spontaneous death of JEG-3 cells cultured in DMEM medium; JEG-3+NK-92+G-TL (n = 8) is the death of JEG-3 cells cultured in DMEM medium and in G-TL in a 1:1 ratio medium in the presence of NK-92; total embryo (n = 22) is the death of JEG-3 cells cultured in the presence of CES embryos of different quality without division into groups and DMEM in a 1:1 ratio when co-cultured with NK-92 cells; "A" embryo (n = 7) is the death of JEG-3 cells cultured in the presence of quality A CES embryos and in DMEM medium in a 1:1 ratio when co-cultured with NK-92 cells; "AB" embryo (n = 4) is the death of JEG-3 cells cultured in the presence of quality AB CES embryos and in DMEM medium in a ratio of 1:1 when co-cultured with NK-92 cells; "B" embryo (n = 9) is the death of JEG-3 cells cultured in the presence of quality B CES embryos and in DMEM medium in a ratio of 1:1 when co-cultured with cells of the NK-92 line; "C" embryo (n = 2) is the death of JEG-3 cells cultured in the presence of quality C CES embryos and in DMEM medium in a 1:1 ratio when co-cultured with NK-92 cells. The significance of the differences: *, p < 0.05; **, p < 0.01, ***, p < 0.001.

Results and discussion

It was found that the death rate of JEG-3 cells after co-culture with NK-92 cells was higher than the spontaneous death of JEG-3 cells (Figure 1). Collectively, CES which were not divided into groups based on the quality of the embryos reduced the death of JEG-3 cells when co-cultured with NK-92 cells (Figure 1). When dividing CES into groups according to the quality of the embryos, it was found that CES from quality A embryos reduced the death of JEG-3 cells (Figure 1). CES from quality AB, B, and C embryos did not alter the death of JEG-3 cells after co-cultivation with NK-92 cells (Figure 1).

We have established that ECM from grade A (excellent-quality) embryos reduce the effector functions of natural killer cells against JEG-3 trophoblast cells. This finding is consistent with existing literature. During physiological pregnancy, the cytotoxic activity of NK cells is downregulated due to an increased expression of inhibitory KIR receptors, NKG2A, ILT2/ITL4 [4, 6]. We assume that the embryos with the highest implantation potential (grade A) secrete factors that suppress NK cell cytotoxicity toward trophoblast cells, thereby promoting embryonic survival and successful implantation.

Previously, we detected cytokines IL-6, IL-8, IL-1 β , IL-10, IP-10, and GM-CSF secreted by excellent quality embryos into a spent culture medium [11]. IL-8, IL-10, and IL-6 inhibit the cytotoxic activity of natural killers directly or indirectly by interfering with the action of stimulating cytokines. According to literature, IL-6 and IL-8 mediate the suppression of NK cell cytotoxicity *in vitro*, by promoting the dephosphorylation of STAT proteins via SHP-2 (Src homology 2 domain-containing protein tyrosine phosphatase-2) which can limit STAT5 activation and perforin expression [8, 11]. In addition, IL-6 and IL-8 reduce the surface expression of NKG2D and NKG2A activating receptors on NK cells, which leads to a decrease in their effector functions [11]. IL-10 is an important cytokine that regulates homeostasis and limits excessive NK cell activation. In this context, IL-10 may indirectly inhibit IFN γ and TNF-production by NK cells through suppression of IL-12, IL-15, and IL-18 secretion by antigen-presenting cells [8].

The task of NK cells in the uteroplacental contact zone is to control trophoblast invasion, stimulate or limit it. Cytokines secreted by both embryo and NK cells – such as IL-1 β , IL-6, IL-8, GM-CSF, and IP-10 – have been shown to stimulate migration and invasion of trophoblast cells [3, 4, 5, 7].

Previously, we found that CES from embryos of different quality have a different effect on the functional activity of endothelial cells, which is expressed in an increase in the intensity of proliferation and migration of endothelial cells involved in the formation of the vascular bed of the placenta [10].

Conclusion

Thus, excellent-quality embryos with the greatest implantation potential secrete factors that modulate NK cell effector functions at the maternal–fetal interface. The method of assessing the quality of embryos using a functional model is generally consistent with the morphological system for assessing the quality of embryos and can be recommended for use in clinical practice.

References

1. Agnaeva A.O., Bespalova O.N., Sokolov D.I., Selkov S.A., Kogan I.Yu. The role of natural killer cells (NK cells) in reproductive losses. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*, 2017, Vol. 66, no. 3, pp. 143-156. (In Russ.)
2. Galkina D.E., Makarenko T.A., Okladnikov D.V. Immunological aspects of normal and pathologically occurring pregnancy. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2022, Vol. 77, no. 1, pp. 13-24. (In Russ.)
3. Tyschuk E.V., Zementova M.S., Komarova E.M., Lesik E.A., Obedkova K.V., Bespalova O.N., Selkov S.A., Sokolov D.I. Embryo-conditioned media affect the migration of endothelial cells *in vitro*. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, 2025, Vol. 61, no. 1, pp. 3-15. (In Russ.)
4. Ashary N., Tiwari A., Modi D. Embryo Implantation: War in Times of Love. *Endocrinology*, 2018, Vol. 159, no. 2, pp. 1188-1198.
5. Bazhenov D.O., Furaeva K.N., Stepanova O.I., Viazmina L.P., Sheveleva A.R., Khokhlova E.V., Mikhailova V.A., Selkov S.A., Sokolov D.I. Receptor expression by JEG-3 trophoblast cells in the presence of placenta secreted factors. *Gynecol. Endocrinol.*, 2019, Vol. 35 (Suppl. 1), pp. 35-40.
6. Dosiou C., Giudice L.C. Natural killer cells in pregnancy and recurrent pregnancy loss: endocrine and immunologic perspectives. *Endocr. Rev.*, 2005, Vol. 26, no. 1, pp. 44-62.
7. Gregory C.D., Lee H., Scott I.V., Golding P.R. Phenotypic heterogeneity and recycling capacity of natural killer cells in normal human pregnancy. *J. Reprod. Immunol.*, 1987, Vol. 11, no. 2, pp. 135-145.
8. Hamelin-Morrisette J., Dallagi A., Girouard J., Ravelojaona M., Oufqir Y., Vaillancourt C., van Themsche C., Carrier C., Reyes-Moreno C. Leukemia inhibitory factor regulates the activation of inflammatory signals in macrophages and trophoblast cells. *Mol. Immunol.*, 2020, Vol. 120, pp. 32-42.
9. Konjević G.M., Vuletić A.M., Mirjačić Martinović K.M., Larsen A.K., Jurišić V.B. The role of cytokines in the regulation of NK cells in the tumor environment. *Cytokine*, 2019, Vol. 117, pp. 30-40.
10. Lee I., Ahn S.H., Kim H.I., Baek H.W., Park Y.J., Kim H., Aljassim A.I., Shin W., Ryu C., Yoon J., Lee J.H., Yun B.H., Seo S.K., Park J.H., Choi Y.S., Cho S.H., Lee B.S. Cytokines in culture media of preimplantation embryos during *in vitro* fertilization: Impact on embryo quality. *Cytokine*, 2021, Vol. 148, 155714. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155714.
11. Wu J., Gao F.X., Wang C., Qin M., Han F., Xu T., Hu Z., Long Y., He X.-M., Deng X., Ren D.-L., Dai T.-Y. IL-6 and IL-8 secreted by tumour cells impair the function of NK cells via the STAT3 pathway in oesophageal squamous cell carcinoma. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, 2019, Vol. 38, no. 1, 321. doi: 10.1186/s13046-019-1310-0.

Авторы:

Земетова М.С. — младший научный сотрудник лаборатории общей и клинической иммунологии, отдел иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Тыщук Е.В. — младший научный сотрудник лаборатории межклеточных взаимодействий, отдел иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Комарова Е.М. — к.б.н., заведующая лабораторией раннего эмбриогенеза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Zementova M.S., Junior Researcher, Laboratory of General and Clinical Immunology, Department of Immunology and Intercellular Interactions, D. Ott Research Institute for Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russian Federation

Tyschuk E.V., Junior Researcher, Laboratory of Intercellular Interactions, Department of Immunology and Intercellular Interactions, D. Ott Research Institute for Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russian Federation

Komarova E.M., PhD (Biology), Head, Laboratory of Early Embryogenesis, D. Ott Research Institute for Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russian Federation

Лесик Е.А. — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории раннего эмбриогенеза отдела репродуктологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Обедкова К.В. — к.м.н., научный сотрудник лаборатории раннего эмбриогенеза отдела репродуктологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Беспалова О.Н. — д.м.н., заместитель директора по научной работе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Соколов Д.И. — д.б.н., доцент, заведующий отделом иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Lesik E.A., PhD (Biology), Senior Researcher, Early Embryogenesis Laboratories of the Department of Reproductive Sciences, D. Ott Research Institute for Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russian Federation

Obedkova K.V., PhD (Medicine), Researcher, Early Embryogenesis Laboratories of the Department of Reproductive Sciences, D. Ott Research Institute for Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russian Federation

Bespalova O.N., PhD, MD (Medicine), Deputy Director for Research, D. Ott Research Institute for Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russian Federation

Sokolov D.I., PhD, MD (Biology), Associate Professor, Head, Department of Immunology and Intercellular Interactions, D. Ott Research Institute for Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 02.09.2025

Отправлена на доработку 10.09.2025

Принята к печати 23.09.2025

Received 02.09.2025

Revision received 10.09.2025

Accepted 23.09.2025

МИТОФАГИЯ И LPS-ИНДУЦИРОВАННАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ В МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТКАХ (ASC52telo)

Журавлев А.Д.¹, Никифоров Н.Г.^{1,2,3}, Верховова С.С.¹, Чегодаев Е.С.¹,
Эрдынеева Д.Б.¹, Орехов А.Н.¹, Егоров Е.Е.³

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия

² ФГБУН «Институт биологии гена» Российской академии наук, Москва, Россия

³ ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, Москва, Россия

Резюме. Мезенхимальные стволовые клетки рассматриваются как перспективный инструмент клеточной терапии благодаря их регенеративным и иммуномодулирующим свойствам. Однако результаты клинических испытаний остаются неоднозначными: в ряде исследований были отмечены улучшения у участников исследования, тогда как в других не было достоверных отличий от плацебо. Более того, у некоторых участников наблюдались побочные эффекты. Одним из направлений повышения эффективности и безопасности МСК-терапий является их целенаправленная предобработка, позволяющая модифицировать секретом. Другим перспективным подходом выступает модуляция митофагии – ключевого механизма контроля качества митохондрий, определяющего стрессоустойчивость и иммунорегуляторные возможности мезенхимальных стволовых клеток. Активная митофагия уменьшает сенесценцию, сохраняет иммуномодулирующие функции мезенхимальных стволовых клеток, благодаря которым они могут способствовать разрешению воспаления. При нарушениях митофагии могут накапливаться митохондриальные компоненты и АФК, что может усиливать локальное воспаление. Тем самым терапевтический потенциал мезенхимальных стволовых клеток будет снижаться. Таким образом, целью исследования было сопоставление митофагии и воспалительной толерантности МСК при различных стимуляциях. В настоящем исследовании мы сопоставили оба направления, исследовав митофагический ответ мезенхимальных стволовых клеток на митохондриальный стресс и формирование LPS-индуцированной толерантности. В нашей работе исследована иммортализованная линия адипозо-происхождения ASC52telo в двух экспериментальных схемах. Для анализа митофагии клеткам добавляли FCCP для деполяризации митохондрий. Клетки снимали на конфокальном микроскопе с двойным окрашиванием митохондрий и лизосом. Для оценки толерантности клеткам дважды добавляли LPS и измеряли секрецию цитокинов. Оказалось, что FCCP вызывал выраженную фрагментацию митохондрий и активацию митофагии. Кроме того, секреция TNF и CCL2 значительно снижалась при повторной стимуляции LPS. Таким образом, активация ми-

Адрес для переписки:

Журавлев Александр Дмитриевич
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей
патологии и патофизиологии»
125315, Россия, Москва, ул. Балтийская, 8.
Тел.: 8 (985) 791-71-98.
Факс: 8 (495) 601-23-66.
E-mail: Zhuravel17@yandex.ru

Address for correspondence:

Alexander D. Zhuravlev
Research Institute of General Pathology and Pathophysiology
8 Baltiyskaya St
Moscow
125315 Russian Federation
Phone: +7 ((985) 791-71-98.
Fax: +7 (495) 601-23-66.
E-mail: Zhuravel17@yandex.ru

Образец цитирования:

А.Д. Журавлев, Н.Г. Никифоров, С.С. Верховова,
Е.С. Чегодаев, Д.Б. Эрдынеева, А.Н. Орехов,
Е.Е. Егоров «Митофагия и LPS-индуцированная
толерантность в мезенхимальных стволовых клетках
(ASC52telo)» // Медицинская иммунология, 2026. Т. 28,
№ 2. С. 451-456. doi: 10.15789/1563-0625-MAL-3295

© Журавлев А.Д. и соавт., 2026

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

A.D. Zhuravlev, N.G. Nikiforov, S.S. Verkhova,
Ye.S. Chegodaev, D.B. Erdyneeva, A.N. Orekhov,
Ye.E. Yegorov “Mitophagy and LPS-induced Tolerance
in Mesenchymal Stem Cells (ASC52telo)”, *Medical
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2026,
Vol. 28, no. 2, pp. 451-456.
doi: 10.15789/1563-0625-MAL-3295

© Zhuravlev A.D. et al., 2026

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

DOI: 10.15789/1563-0625-MAL-3295

тофагии при остром митохондриальном стрессе и формирование толерантности к эндотоксину LPS в мезенхимальных стволовых клетках представляют собой взаимодополняющие адаптивные механизмы, которые могут быть использованы как мишени для повышения предсказуемости и клинической эффективности МСК-терапий.

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, митофагия, толерантность к эндотоксину, воспаление, митохондрии, TNF, CCL2

MITOPHAGY AND LPS-INDUCED TOLERANCE IN MESENCHYMAL STEM CELLS (ASC52telo)

Zhuravlev A.D.^a, Nikiforov N.G.^{a,b,c}, Verkhova S.S.^a, Chegodaev Ye.S.^a, Erdyneeva D.B.^a, Orekhov A.N.^a, Yegorov Ye.E.^c

^a Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russian Federation

^b Institute of Gene Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

^c Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Abstract. Mesenchymal stem cells (MSC) are considered a promising tool for cell therapy due to their regenerative and immunomodulatory properties. However, results from clinical trials remain inconclusive: clinical improvements have been shown in some studies, while other trials did not reveal statistically significant differences from placebo-treated patients. Moreover, some participants experienced adverse effects. Targeted preconditioning of the cells aimed for modifying of their secretome seems to be a strategy to improve the safety and efficacy of MSC-based therapies. Another promising approach is modulation of mitophagy, a key mitochondrial quality-control mechanism that determines stress resilience and immunoregulatory capacity of MSCs. Active mitophagy reduces senescence and preserves immunomodulatory functions of MSCs, thus promoting resolution of inflammation. When mitophagy is impaired, the mitochondrial components and reactive oxygen species may accumulate, thus exacerbating local inflammation. As a result, the therapeutic potential of mesenchymal stem cells may be diminished. Thus, the aim of this study was to compare mitophagy and inflammatory tolerance of MSCs under different stimulation regimens. In the present study, we compared both strategies by examining the mitophagic response of mesenchymal stem cells to mitochondrial stress and the development of LPS-induced tolerance. We used the hTERT-immortalized adipose-derived line ASC52telo in two complementary experimental schedules. To probe mitophagy process, the cells were exposed to FCCP to depolarize mitochondria and then subjected to confocal microscopy after dual staining of mitochondria and lysosomes. To assess their tolerance, the cells were stimulated twice with LPS, and cytokine secretion was measured. We found that FCCP induced pronounced mitochondrial fragmentation and activation of mitophagy. In a separate set of experiments, repeated LPS stimulation led to a marked reduction in TNF and CCL2 secretion. Thus, activation of mitophagy in response to acute mitochondrial stress and establishment of endotoxin (LPS) tolerance in mesenchymal stem cells may be regarded as complementary adaptive mechanisms. These processes may be exploited as targets to increase the predictability and clinical efficacy of MSC-based therapies.

Keywords: mesenchymal stem cells, mitophagy, endotoxin tolerance, inflammation, mitochondria, TNF, CCL2

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 22-15-00273-П).

Введение

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) обладают широким регенеративным и иммуномодулирующим потенциалом: они способны секретировать внеклеточные везикулы, содержащие митохондрии, что способствует восстановлению

поврежденных тканей и модулированию воспаления. Эти свойства МСК обуславливают интерес для рассмотрения терапевтического потенциала этих клеток, что легло в основу их доклинических и клинических испытаний в терапии таких заболеваний, как ревматоидный артрит, атеросклероз и др. [5, 9]. Однако результаты клинических испытаний МСК оказались неоднозначными: в некоторых работах наблюдался терапевтический

эффект, в других – отличий от контроля не было, а также были выявлены побочные эффекты. Это подчеркивает, что практическая реализация МСК-терапий требует более глубокого понимания их внутриклеточной физиологии [3, 7].

Одним из направлений повышения эффективности МСК является контролируемая предобработка. Например, LPS-предобработка оказывает влияние на состав секретируемых везикул, которые в свою очередь способствуют поляризации макрофагов по противовоспалительному фенотипу, что сопровождается снижением секреции провоспалительных цитокинов [1, 4].

Было показано, что МСК способны упаковывать фрагменты митохондрий в везикулы и секретировать их другим клеткам. Поэтому для МСК очень важно поддерживать качество митохондрий. Нарушения митохондриальной функции связаны со снижением пролиферативной активности, иммуномодуляторных свойств и устойчивости клеток к стрессу [8, 10]. В этой связи особое внимание уделяется митофагии – процессу селективного удаления дисфункциональных митохондрий, который рассматривается как один из главных механизмов поддержания качества клеточного пула. Усиление митофагии экспериментально показано как стратегия для повышения устойчивости МСК к гипоксии, окислительному стрессу и воспалительным стимулам, а также для сохранения их паракринной активности. Таким образом, модуляция митофагии рассматривается как перспективный подход к «подготовке» МСК для терапии [6, 7, 11].

Таким образом, целью исследования было сопоставление митофагии и воспалительной толерантности МСК при различных стимуляциях.

Материалы и методы

В работе использовались иммортализованные мезенхимальные стволовые клетки человека из жировой ткани ASC52telo (hTERT, SCRC-4000™, ATCC).

Клетки поддерживали в среде DMEM с низкой глюкозой, дополненной 10% FBS, 50 Ед/мл пенициллина и 50 мкг/мл стрептомицина, при 37 °С и 5% CO₂. Плотность посева составляла 8×10⁵ клеток/мл.

Клетки высевали по 800 тыс. клеток/мл в 24-луночные планшеты (по 1 мл на лунку). Добавляли LPS (Sigma) в концентрации 1 мкг/мл и инкубировали 4 ч, после чего меняли среду и добавляли LPS снова на 20 ч. В итоге получали 4 образца (К К, К LPS, LPS К, LPS LPS). После отбирали супернатант для анализа секреции цитокинов методом ИФА.

ИФА проводили в 96-луночном планшете (SPL) с использованием наборов DuoSet ELISA

Development System (TNF (R&D Systems), IL-6, IL-8, CCL2) согласно протоколу производителя. Оптическую плотность образцов измеряли с помощью планшетного ридера ClarioSTAR. Концентрации цитокинов рассчитывали в пг/мл на основании калибровочной кривой.

Для оценки митофагии клетки инкубировали в присутствии 100 нм митохондриального (MitoTracker Green (Thermo Fisher Scientific, США)) и 50 нм лизосомального (LysoTracker Deep Red (Thermo Fisher Scientific, США)) зондов на 30 мин. Клетки центрифугировали, промывали PBS и переносили на конфокальные чашки (Jet Biofil). Для индукции митофагии использовали разбавитель митохондриального потенциала FCCP (Sigma, США). Конфокальные изображения получали на конфокальном микроскопе Leica DMI8 STELLARIS 5.

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics. Для данных с ненормальным распределением применялся U-критерий Манна–Уитни (для непарных сравнений). Статистически значимым считалось значение $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Чтобы оценить способность мезенхимальных стволовых клеток удалять дисфункциональные митохондрии, клетки обрабатывали 2 мкм FCCP в течение 6 ч. В клетках наблюдалась выраженная фрагментация митохондрий и усиление митофагии (рис. 1, см. 3-ю стр. обложки).

Параллельно, мы оценивали способность МСК формировать иммунную толерантность. Клетки подвергались двукратной стимуляции LPS: первая – на 4 ч, вторая – на 24 ч. Секреция TNF и CCL2 после повторной стимуляции достоверно снижалась на 50%, что указывает на формирование толерантности. Снижение IL-6 и IL-8 было примерно на 10% и не достигло статистической значимости (рис. 2).

МСК способны экстренно реагировать на образование АФК и высвобождение митохондриальных компонентов, что реализуется через активацию механизмов контроля качества митохондрий, включая митофагию [10]. В ряде работ показано, что усиление митофагии сохраняло у МСК способность к дифференцировке и снижало клеточное старение [2, 6]. Наши данные о выраженной митофагии после 6-часовой обработки FCCP согласуются с мировой литературой. Кроме внутриклеточной утилизации, МСК используют внеклеточные пути контроля качества митохондрий. Tan Y.L. с соавт. продемонстрировали, что МСК использовали межклеточный перенос дефектных митохондрий через везикулы для митофагии [10]. Phinney с соавт. показали,

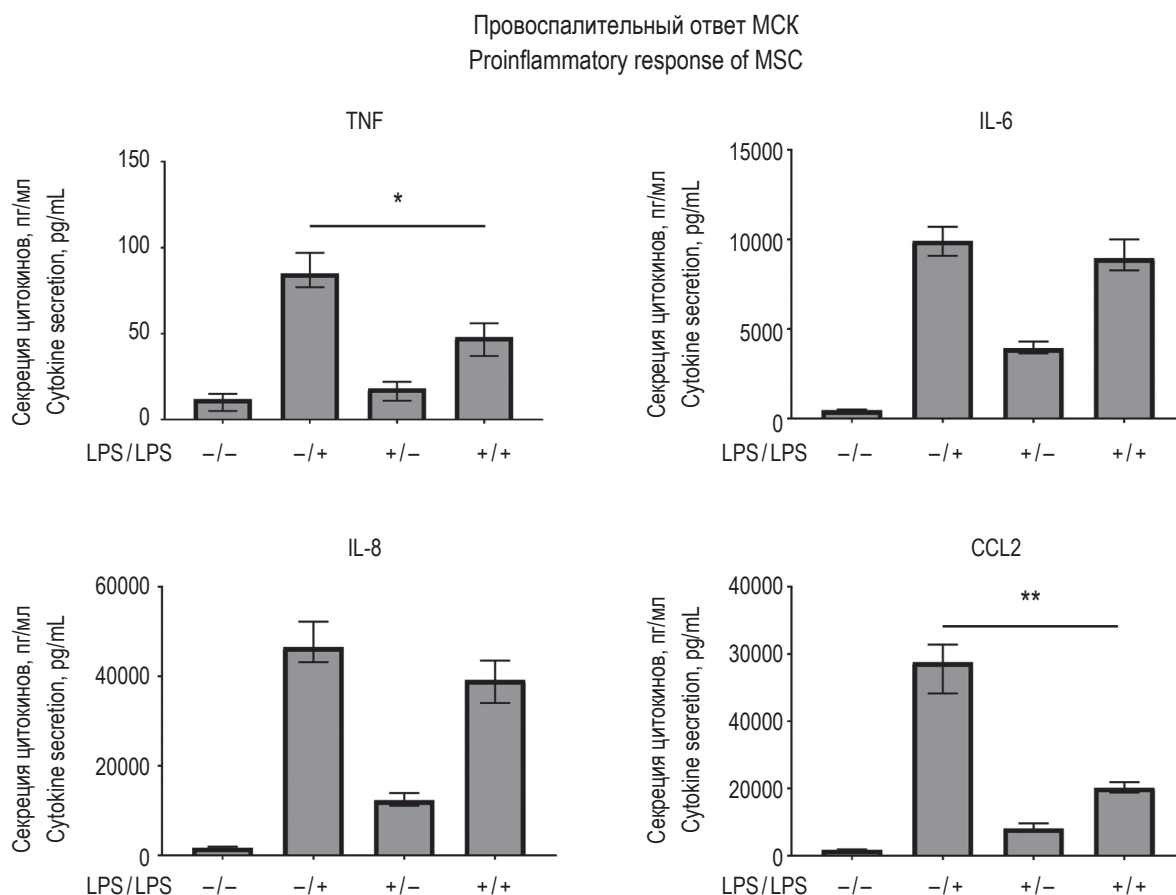


Рисунок 2. Способность MSC формировать иммунную толерантность

Примечание. Столбцы отражают секрецию цитокинов при двукратной стимуляции клеток LPS (первая стимуляция / вторая стимуляция): -/-, -/+, +/-, +/+. На графиках изображена секреция цитокинов TNF, IL-6, IL-8, CCL2, которую оценивали с помощью ИФА. Данные представлены как медиана (Q_{0.25}-Q_{0.75}). n = 3, * – p < 0,05, ** – p < 0,01 по результатам теста Манна-Уитни.

Figure 2. Capacity of MSC to induce immune tolerance

Note. Bars show cytokine secretion after two consecutive LPS stimulations (first stimulation / second stimulation): -/-, -/+, +/-, +/+. Plotted are levels of TNF, IL-6, IL-8 and CCL2 measured by ELISA. Data are presented as median (Q_{0.25}-Q_{0.75}). n = 3. *, p < 0.05; **, p < 0.01 (Mann-Whitney U test).

что упакованные в везикулы дефектные митохондрии затем поглощались макрофагами [8]. Таким образом, МСК располагают как внутри-, так и внеклеточными стратегиями контроля качества, которые совместно ограничивают АФК/мтДНК-опосредованную провоспалительную активацию.

Несколько работ показывают, что предобработка МСК (например, LPS) модифицирует их секретом и усиливает иммунорегуляторные свойства. Chen X. с соавт. продемонстрировали, что смертность у мышей с LPS-обработанными МСК при модели PIICS была ниже после внутрибрюшинной инъекции LPS [1]. Ко J.H. с соавт. показали, что МСК могли предобучать рецепторные моноциты/макрофаги к толерантности *in vivo* [4]. Наши данные о LPS-толерантности (снижение TNF и CCL2 при повторной стимуляции) МСК согласуются с мировыми исследованиями.

Заключение

Наши наблюдения демонстрируют, что у ASC52telо выраженная митофагия при остром митохондриальном стрессе и толерантность к эндотоксину LPS выступают как взаимодополняющие механизмы обеспечения устойчивости. Выявление причинно-следственных связей позволит найти конкретные мишени для повышения предсказуемости, безопасности и клинической эффективности МСК-терапий.

Благодарности

Авторы благодарят Центр коллективного пользования ИБГ РАН за возможность использования оборудования, Андрееву Елену Ромуальдовну из ИМБП РАН за предоставленную культуру МСК.

Список литературы / References

1. Chen X., Chen M., Yang Y., Xu C., Lu H., Xu Y., Li X., Wei Y., Zhu Z., Ding Y., Yu W. Lipopolysaccharide-preconditioned mesenchymal stem cell transplantation attenuates critical persistent inflammation immune suppression and catabolism syndrome in mice. *Shock*, 2022, Vol. 58, no. 5, pp. 417-425.
2. Feng X., Yin W., Wang J., Feng L., Kang Y.J., Mitophagy promotes the stemness of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*, 2021, Vol. 246, no. 1, pp. 97-105.
3. Kahrizi M.S., Mousavi E., Khosravi A., Rahnama S., Salehi A., Nasrabadi N., Ebrahimzadeh F., Jamali S. Recent advances in pre-conditioned mesenchymal stem/stromal cell (MSCs) therapy in organ failure; a comprehensive review of preclinical studies. *Stem Cell Res. Ther.*, 2023, Vol. 14, no. 1, 155. doi: 10.1186/s13287-023-03374-9.
4. Ko J.H., Lee H.J., Jeong H.J., Kim M.K., Wee W.R., Yoon S.-O., Choi H., Prockop D.J., Oh J.Y. Mesenchymal stem/stromal cells precondition lung monocytes/macrophages to produce tolerance against allo- and autoimmunity in the eye. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2016, Vol. 113, no. 1, pp. 158-163.
5. Kouchakian M.R., Baghban N., Moniri S.F., Baghban M., Bakhshalizadeh S., Najafzadeh V., Safaei Z., Izanlou S., Khoradmehr A., Nabipour I., Shirazi R., Tamadon A. The Clinical trials of mesenchymal stromal cells therapy. *Stem. Cells Int.*, 2021, 2001, 1634782. doi: 10.1155/2021/1634782.
6. Liu F., Yuan Y., Bai L., Yuan L., Li L., Liu J., Chen Y., Lu Y., Cheng J., Zhang J. LRRc17 Controls BMSC senescence via mitophagy and inhibits the therapeutic effect of BMSCs on ovariectomy-induced bone loss. *Redox Biol.*, 2021, Vol. 43, 101963. doi: 10.1016/j.redox.2021.101963.
7. Mukkala A.N., Jerkic M., Khan Z., Szasz K., Kapus A., Rotstein O. Therapeutic effects of mesenchymal stromal cells require mitochondrial transfer and quality control. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, Vol. 24, no. 21, 15788. doi: 10.3390/ijms242115788.
8. Phinney D.G., di Giuseppe M., Njah J., Sala E., Shiva S., St Croix C.M., Stolz D.B., Watkins S.C., Di Y.P., Leikauf G.D., Kolls J., Riches D.W.H., Deilulis G., Kaminski N., Boregowda S.V., McKenna D.H., Ortiz L.A. Mesenchymal stem cells use extracellular vesicles to outsource mitophagy and shuttle microRNAs. *Nat. Commun.*, 2015, Vol. 6, 8472. doi: 10.1038/ncomms9472.
9. Rayat Pisheh H., Sani M. Mesenchymal stem cells derived exosomes: a new era in cardiac regeneration. *Stem. Cell Res. Ther.*, 2025, Vol. 16, no. 1, 16. doi: 10.1186/s13287-024-04123-2.
10. Tan Y.L., Eng S.P., Hafez P., Abdul Karim N., Law J.X., Ng M.H. Mesenchymal stromal cell mitochondrial transfer as a cell rescue strategy in regenerative medicine: a review of evidence in preclinical models. *Stem. Cells Transl. Med.*, 2022, Vol. 11, no. 8 pp. 814-827.
11. Zhang F., Peng W., Zhang J., Dong W., Wu J., Wang T., Xie Z. P53 and parkin co-regulate mitophagy in bone marrow mesenchymal stem cells to promote the repair of early steroid-induced osteonecrosis of the femoral head. *Cell Death Dis.*, 2020, Vol. 11, no. 1, 42. doi: 10.1038/s41419-020-2238-1.

Авторы:

Журавлев А.Д. — младший научный сотрудник лаборатории ангиопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия

Никифоров Н.Г. — к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории ангиопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; старший научный сотрудник лаборатории разработки новых инструментов геномного редактирования ФГБНУ «Институт биологии гена» Российской академии наук; старший инженер лаборатории клеточных основ развития злокачественных заболеваний ФГБНУ «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, Москва, Россия

Верхова С.С. — старший лаборант лаборатории ангиопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия

Authors:

Zhuravlev A.D., Junior Research Associate, Laboratory of Angiopathology, Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russian Federation

Nikiforov N.G., PhD (Biology), Leading Research Associate, Laboratory of Angiopathology, Institute of General Pathology and Pathophysiology; Senior Research Associate, Laboratory for Development of Novel Genome Editing Tools, Institute of Gene Biology, Russian Academy of Science; Senior Engineer, Laboratory of Cancer Cell Biology, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Verkhova S.S., Senior Laboratory Assistant, Laboratory of Angiopathology, Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russian Federation

Чегодаев Е.С. — младший научный сотрудник лаборатории ангиопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия

Эрдынеева Д.Б. — старший лаборант лаборатории ангиопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия

Орехов А.Н. — д.б.н., профессор, заведующий лабораторией ангиопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия

Егоров Е.Е. — д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточных основ развития злокачественных заболеваний ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, Москва, Россия

Chegodayev Ye.S., Junior Research Associate, Laboratory of Angiopathology, Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russian Federation

Erdynееva D.B., Senior Laboratory Assistant, Laboratory of Angiopathology, Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russian Federation

Orekhov A.N., PhD, MD (Biology), Professor, Head, Laboratory of Angiopathology, Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russian Federation

Yegorov Ye.E., PhD, MD (Biology), Professor, Leading Research Associate, Laboratory of Cancer Cell Biology, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Поступила 05.09.2025

Отправлена на доработку 23.09.2025

Принята к печати 25.09.2025

Received 05.09.2025

Revision received 23.09.2025

Accepted 25.09.2025

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ микроРНК miR-155 И miR-28 У ПАЦИЕНТОВ С LONG COVID И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

**Агзамходжаева Н.У.^{1,2}, Рузибакиева М.Р.¹, Абидова Д.Э.³,
Исламова Р.К.²**

¹ Институт иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан

² Profi University, г. Ташкент, Республика Узбекистан

³ Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Резюме. Постковидный синдром, или long COVID, сопровождается длительным системным воспалением и сосудистой дисфункцией, особенно выраженными у пациентов с артериальной гипертензией. МикроРНК, в том числе miR-155 и miR-28, рассматриваются как потенциальные молекулярные маркеры указанных патологических состояний. Целью настоящего исследования являлась оценка экспрессии miR-155 и miR-28 у пациентов с long COVID в зависимости от наличия гипертонической болезни, а также анализ их взаимосвязи с показателями воспаления и нарушениями сосудистой функции. В исследование были включены 102 пациента, обследованные спустя не менее четырех недель после перенесенной коронавирусной инфекции. Были сформированы две группы: пациенты с гипертензией (50 человек) и без нее (52 человека). Определение уровней miR-155 и miR-28 в плазме крови проводилось методом количественной полимеразной цепной реакции в режиме обратной транскрипции. Проведены статистические расчеты и корреляционный анализ. У пациентов с артериальной гипертензией выявлена повышенная экспрессия miR-155 и снижение уровней miR-28, что сопровождалось увеличением концентрации маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок, интерлейкин-6, натрийуретический пептид типа В и продуктов деградации фибрина. У пациентов без гипертензии эти показатели были более стабильными. Полученные данные указывают на то, что miR-155 и miR-28 могут отражать степень воспалительной и сосудистой активации у пациентов с long COVID. Ассоциация гипертензии с нарушением регуляции указанных микроРНК подчеркивает их потенциальную значимость для стратификации риска и мониторинга состояния пациентов после перенесенной инфекции.

Ключевые слова: long COVID, микроРНК, miR-155, miR-28, гипертоническая болезнь, сосудистая дисфункция

Адрес для переписки:

Агзамходжаева Нозимахон Улугбекевна
Profi University
100213, Республика Узбекистан, г. Ташкент,
ул. Хусайн Байкаро, 117.
Тел.: +998977253125.
E-mail: dr.nozimaulugbekovna@gmail.com

Address for correspondence:

Nozimaxon U. Agzamxodjayeva
Profi University
117 Khusain Baikaro St
Tashkent
100213 Republic of Uzbekistan
Phone: +998977253125.
E-mail: dr.nozimaulugbekovna@gmail.com

Образец цитирования:

Н.У. Агзамходжаева, М.Р. Рузибакиева, Д.Э. Абидова, Р.К. Исламова «Особенности экспрессии микроРНК miR-155 и miR-28 у пациентов с long COVID и гипертонической болезнью» // Медицинская иммунология, 2026. Т. 28, № 2. С. 457-462.
doi: 10.15789/1563-0625-EFO-3297

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

For citation:

N.U. Agzamxodjayeva, R.R. Malika, D.E. Abidova, R.K. Islamova "Expression features of microRNAs miR-155 and miR-28 in patients with long COVID and arterial hypertension", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2026, Vol. 28, no. 2, pp. 457-462.
doi: 10.15789/1563-0625-EFO-3297

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

DOI: 10.15789/1563-0625-EFO-3297

EXPRESSION FEATURES OF microRNAs miR-155 AND miR-28 IN PATIENTS WITH LONG COVID AND ARTERIAL HYPERTENSION

Agzamxodjayeva N.U.^{a,b}, Malika R.R.^a, Abidova D.E.^c, Islamova R.K.^b

^a Institute of Human Immunology and Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan

^b Profi University, Tashkent, Uzbekistan

^c Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Cardiology, Tashkent, Uzbekistan

Abstract. Post-COVID syndrome, known as long COVID, is characterized by prolonged systemic inflammation and vascular dysfunction, particularly in individuals with arterial hypertension. MicroRNAs, such as miR-155 and miR-28, are regarded as potential molecular markers of this pathological condition. This study aimed to evaluate the expression patterns of miR-155 and miR-28 in patients with long COVID depending on the presence of hypertension, and to evaluate their associations with markers of inflammation and vascular impairment. A total of 102 patients were examined at least four weeks after recovery from COVID-19. Two groups of patients were formed, i.e., individuals with or without arterial hypertension (respectively, 50 and 52 subjects). Plasma levels of miR-155 and miR-28 were measured using reverse transcription quantitative PCR. General statistical and correlation analyses were performed. The results demonstrated that patients with hypertension exhibited elevated expression of miR-155 and reduced levels of miR-28, along with increased concentrations of inflammatory markers such as C-reactive protein, interleukin-6, B-type natriuretic peptide, and fibrin degradation products. In contrast, normotensive patients showed more stable biomarker profiles. These findings suggest that miR-155 and miR-28 reflect the degree of inflammatory and vascular activation in long COVID. The association between hypertension and dysregulation of these microRNAs highlights their potential utility for risk stratification and post-infection monitoring in affected individuals.

Keywords: long COVID, microRNA, miR-155, miR-28, inflammation, arterial hypertension, vascular dysfunction

Введение

Пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, оказала масштабное воздействие на глобальное здравоохранение, приведя не только к острой вирусной инфекции, но и к развитию длительных постинфекционных осложнений, объединенных в синдром под названием long COVID (или post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection, PASC). Согласно последним данным ВОЗ, до 30-50% переболевших COVID-19 продолжают испытывать различные симптомы спустя более 12 недель после перенесенной инфекции [9, 10].

Наиболее частыми проявлениями long COVID являются хроническая утомляемость, когнитивные нарушения, диспноэ, тахикардия и психоэмоциональные расстройства, однако в последние годы все больше внимания уделяется сосудистым и иммунным механизмам этих нарушений. Современные данные указывают на наличие стойкой эндотелиальной дисфункции, системного воспаления и нарушений микрососудистой регуляции у значительной части пациентов с long COVID [2, 7].

Особое значение приобретает изучение long COVID у пациентов с предшествующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, прежде всего с

артериальной гипертензией, которая встречается у 40-60% пациентов с тяжелым или среднетяжелым течением COVID-19 [5, 14]. По данным многоцентрового обзора, гипертензия более чем в 2 раза увеличивает риск развития постковидных осложнений, включая кардиомиопатию, аритмии и когнитивные расстройства [11].

В этой связи особую значимость приобретает поиск молекулярных биомаркеров, способных отразить степень воспаления, сосудистого поражения и помочь в стратификации риска у данной категории пациентов. Одним из перспективных классов таких маркеров являются микроРНК (miRNA) – короткие некодирующие РНК, регулирующие экспрессию генов, участвующих в воспалительных, иммунных и сосудистых процессах. Ранее было показано, что miR-155 участвует в активации врожденного иммунного ответа и цитокинового шторма при COVID-19 [8, 9], а miR-28 ассоциирована с регуляцией ангиогенеза, проницаемости эндотелия и стресс-ответа сосудистой стенки [3, 13].

Несмотря на накопленные данные, влияние гипертонической болезни на экспрессию ключевых miRNA в условиях long COVID остается недостаточно изученным, особенно в контексте системного воспаления и сосудистой дисфунк-

ции. Это создает предпосылки для исследований, направленных на выявление специфических молекулярных профилей пациентов с long COVID и сопутствующей гипертонией, что может иметь важное значение для ранней диагностики, мониторинга и персонализированной терапии.

Целью исследования являлась оценка особенностей экспрессии miR-155 и miR-28 у пациентов с long COVID, с учетом наличия гипертонической болезни, а также анализ их взаимосвязи с клинико-лабораторными параметрами воспаления и сосудистой дисфункции.

Материалы и методы

Настоящее исследование было выполнено в формате проспективного рандомизированного контролируемого клинического исследования и проводилось на базе Зангиотинской специализированной коронавирусной больницы № 2 и лаборатории Института иммунологии и геномики человека при Академии наук Республики Узбекистан.

В исследование были включены 102 пациента, обследованных спустя не менее 4 недель после выздоровления от лабораторно подтвержденной инфекции SARS-CoV-2. Пациенты были стратифицированы на две клинические группы: основную ($n = 50$), в которую вошли лица с установленной гипертонической болезнью (ГБ) I-II стадии, и сравнительную ($n = 52$), составленную из пациентов без артериальной гипертензии или иных сердечно-сосудистых заболеваний. Распределение по группам осуществлялось с учетом пола, возраста и тяжести перенесенного COVID-19.

Критериями включения являлись: возраст старше 18 лет, наличие стойких симптомов long COVID (утомляемость, одышка, когнитивные нарушения), информированное согласие на участие, а также отсутствие декомпенсированных хронических заболеваний.

Критерии исключения включали активную онкопатологию, психические расстройства, беременность и лактацию, а также отказ от участия.

Средний возраст пациентов составлял $52,3 \pm 9,4$ года. Мужчины преобладали в выборке (55,3%), при этом в обеих группах отмечалось сбалансированное распределение по полу. Согласно классификации ВОЗ, большинство испытуемых относились к категориям среднего (45-59 лет) и пожилого (60-74 лет) возраста. В основной группе чаще наблюдались сопутствующие метаболические расстройства, включая ожирение (12%) и сахарный диабет 2-го типа (8%). В обеих группах преобладали пациенты со среднетяжелым течением COVID-19 (около 55%), а в 30% случаев заболевание протекало тяжело, с необходимостью госпитализации и по данным КТ 2-3 степени тяжести поражения легочной ткани.

Молекулярно-биологические методы

В качестве молекулярных маркеров были выбраны hsa-miR-28-5p и hsa-miR-155-5p как потенциальные биомолекулы, отражающие сосудистую и иммунную активацию. В качестве экзогенного внутреннего контроля использовалась синтетическая микроРНК cel-miR-39, происходящая от *Caenorhabditis elegans*.

Забор венозной крови осуществлялся натощак в утренние часы в пробирки с ЭДТА. Для анализа использовались лейкоцитарная фракция, а также плазма и сыворотка. Особое внимание уделялось предупреждению гемолиза, поскольку он может значительно исказить уровни микроРНК.

Выделение микроРНК проводилось с использованием реагентного набора «Нуклео-Экстран микроРНК» (версия май 2019 г.), на основе фенол-хлороформной экстракции с последующей колонковой очисткой. На стадии лизиса к каждому образцу добавлялся экзогенный стандарт cel-miR-39 (в концентрации 109 копий/мкл), обеспечивающий внутреннюю нормализацию результатов. Далее проводилось фазовое разделение, после чего водная фаза очищалась на кремниевых колонках с использованием буферных систем для связывания, промывки и элюции РНК.

Выделенные микроРНК подвергались обратной транскрипции (ОТ) с применением набора «Микро-ОТ» (версия июнь 2024 г.). Метод основан на использовании stem-loop праймеров, обеспечивающих высокую специфичность к целевым микроРНК. Процедура включала инкубацию при 16 °C (30 мин), 42 °C (30 мин), затем 92 °C (5 мин), после чего реакционную смесь охлаждали до 4 °C и хранили при -20 °C.

Качественно-количественная оценка экспрессии miR-155-5p и miR-28-5p выполнялась методом ПЦР в реальном времени (RT-qPCR) на платформе Bio-Rad CFX96 с использованием TaqMan-зондов. Амплификация проводилась в двух повторностях. Для cel-miR-39 использовался канал HEX, для miR-28 и miR-155 – канал FAM. Стандартная калибровочная кривая строилась на основе 5 стандартных точек с известной концентрацией, каждая в трех повторностях.

Температурный профиль амплификации включал предварительную денатурацию при 95 °C (5 мин), затем 50 циклов: 95 °C (15 сек) и 58 °C (60 сек). Уровни экспрессии рассчитывались с помощью метода $\Delta\Delta C_t$ (разность между C_t -значением исследуемой микроРНК и значением cel-miR-39).

Все манипуляции выполнялись в условиях строгой биологической изоляции, в отдельных зонах для этапов экстракции, ОТ и амплификации, с использованием УФ-облучателей, стерильного оборудования и одноразовых фильтрующих наконечников.

Статистический анализ. Для описательной статистики использовались средние значения и стандартные отклонения ($M \pm SD$). Сравнение групп проводилось с помощью t-критерия Стьюдента при нормальном распределении, и U-критерия Манна–Уитни при ненормальном. Статистическая обработка проводилась в средах SPSS v. 26 и Microsoft Excel. Уровень значимости установлен на уровне $p < 0,05$.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом и проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013). Все участники предоставили информированное добровольное согласие на участие и обработку биоматериала.

Результаты и обсуждение

Анализ клинико-лабораторных показателей показал, что у пациентов с long COVID и сопутствующей гипертензией наблюдаются достоверно более высокие уровни воспалительных маркеров – СРБ, IL-6, ферритина и прокальцитонина ($p < 0,001$), что подтверждает выраженную системную воспалительную активацию. Эти данные согласуются с повышенной экспрессией miR-155, выявленной в данной группе, и указывают на наличие более интенсивного провоспалительного фона (табл. 1).

Кроме того, в группе с ГБ отмечены повышенные уровни сердечно-сосудистых биомаркеров (NT-proBNP, тропонин I), а также более высокие значения артериального давления и частоты пульса.

В рамках настоящего исследования был проведен сравнительный анализ уровней экспрессии микроРНК у пациентов с постковидным синдромом (long COVID) в зависимости от наличия сопутствующей гипертонической болезни (ГБ). Результаты представлены в таблице 2.

Пациенты с long COVID без ГБ продемонстрировали статистически значимо более высокие уровни экспрессии miR-28 ($p = 0,0017$), что может свидетельствовать о более стабильной сосудистой регуляции в условиях отсутствия хронической гипертензии. При этом вариабельность данного показателя в группе с ГБ была существенно выше, что, вероятно, отражает разную степень сосудистой дисфункции у этих пациентов.

Наиболее выраженное различие между группами выявлено по уровням miR-39 ($p < 0,0001$). Учитывая, что miR-39 является экзогенным контрольным маркером, его высокая вариабельность у пациентов с гипертензией может указывать на нарушения транспорта и стабильности микроРНК в плазме, что также может быть связано с сосудистой патологией или хроническим воспалением.

Анализ ΔCt для miR-155 показал значимо более низкие значения в группе без ГБ ($p < 0,0001$), что указывает на высокую экспрессию miR-155 у

всех пациентов long COVID, но с более выраженной и однородной активацией в группе без сопутствующей гипертензии. В то время как в группе с ГБ отмечалась значительная межличностная вариабельность, что может быть связано с гетерогенностью воспалительного ответа при наличии кардиоваскулярной патологии.

Аналогично, по ΔCt (miR-28) выявлены статистически достоверные различия ($p < 0,0001$). Это указывает на сниженную относительную экспрессию miR-28 у пациентов с гипертензией, что потенциально отражает дисрегуляцию сосудистых сигнальных путей, опосредованных этой микроРНК, в условиях хронического поражения сосудистого русла.

Клинико-лабораторные изменения, представленные в таблице 1 коррелировали с нарушениями регуляции сосудистого тонуса, отраженными в сниженных ΔCt значениях miR-28, что позволяет предположить участие этой микроРНК в патогенезе сосудистых осложнений при long COVID у лиц с гипертензией.

Результаты настоящего исследования подтверждают, что наличие гипертонической болезни у пациентов с постковидным синдромом (long COVID) сопровождается более выраженными нарушениями как в клинико-лабораторном статусе, так и в экспрессии микроРНК, ассоциированных с воспалением и сосудистой дисфункцией. Выявленная повышенная экспрессия miR-155 у пациентов с ГБ наряду с увеличением уровня С-реактивного белка, интерлейкина-6 и ферритина указывает на усиление системного воспалительного ответа, что согласуется с ранее опубликованными данными о роли miR-155 как ключевого медиатора провоспалительных каскадов, включая сигнальные пути NF- κ B и JAK/STAT [1, 6].

MiR-155 была ранее идентифицирована как молекулярный маркер цитокинового шторма при тяжелых формах COVID-19, особенно у пациентов с коморбидной патологией, включая артериальную гипертензию [4, 12]. В нашей работе усиленная экспрессия miR-155 у гипертоников сопровождалась высокой межиндивидуальной вариабельностью, что может отражать гетерогенность воспалительной активации у этой категории пациентов.

Особого внимания заслуживают данные по miR-28, снижение которой у пациентов с ГБ может быть интерпретировано как отражение сосудистой дисфункции и ремоделирования сосудистой стенки. Известно, что miR-28 участвует в регуляции ангиогенеза, метаболизма и экспрессии рецепторов сосудистого эндотелия [3]. В работе Zhao и соавт. (2021) [13] показано, что подавление miR-28 в условиях гипоксии усиливает экспрессию провоспалительных медиаторов и

ТАБЛИЦА 1. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С LONG COVID (M±SD)

TABLE 1. COMPARATIVE ANALYSIS OF CLINICAL AND LABORATORY INDICATORS IN PATIENTS WITH LONG COVID (M±SD)

Показатель Parameter	С ГБ With HD (n = 50)	Без ГБ Without HD (n = 52)	p
СРБ, мг/л CRP, mg/L	12,4±4,6	8,1±3,2	< 0,001
IL-6, пг/мл IL-6, pg/mL	32,7±12,8	19,3±8,5	< 0,001
Ферритин, нг/мл Ferritin, ng/mL	410±145	275±110	< 0,001
D-димер, мкг/мл D-dimer, µg/mL	1,3±0,5	0,9±0,4	0,001
SpO ₂ , %	93,2±2,4	95,1±1,7	0,001
Систолическое АД, мм рт. ст. Systolic BP, mmHg	146±12	122±10	< 0,001
Диастолическое АД, мм рт. ст. Diastolic BP, mmHg	92±8	76±6	< 0,001
Частота пульса, уд/мин Heart rate, bpm	86±11	78±9	0,004
Частота дыхания, в мин Respiratory rate, per min	20±3	18±2	0,008

Примечание. p < 0,05 считается статистически значимым.

Note. p < 0.05 is considered statistically significant.

ТАБЛИЦА 2. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ miRNA У ПАЦИЕНТОВ С LONG COVID В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ГБ

TABLE 2. COMPARATIVE ANALYSIS OF miRNA EXPRESSION IN LONG COVID PATIENTS DEPENDING ON THE PRESENCE OF AH

Показатель Parameter	Группа с ГБ Group with AH (n = 50)	Группа без ГБ Group without AH (n = 52)	p
mir-28	46,4±2,9	47,8±1,6	0,0017
mir-39	32,4±10,2	20,2±4,3	< 0,0001
ΔCt (mir-155)	-7,0±6,4	-11,1±1,5	< 0,0001
ΔCt (mir-28)	14,0±10,7	28,0±5,6	< 0,0001

Примечание. p < 0,05 считается статистически значимым.

Note. p < 0.05 is considered statistically significant.

нарушает эндотелиальную проницаемость. Полученные нами значения ΔCt (miR-28), значительно отличающиеся между группами, могут свидетельствовать о неблагоприятной сосудистой адаптации при long COVID у лиц с гипертонией.

Анализ ΔCt (mir-155) показал более однородную и выраженную экспрессию miR-155 у пациентов без ГБ, тогда как при наличии гипертонии наблюдалась высокая дисперсия. Это согласуется с наблюдениями Zhou и соавт. (2022) [14], где гипертония была ассоциирована с нарушенной

регуляцией врожденного иммунного ответа при COVID-19. Наши данные также подтверждают выводы Yang и соавт. (2022) [12], что пациенты с сочетанием long COVID и сосудистой коморбидности имеют более выраженный дисбаланс микроРНК и провоспалительных цитокинов. Повышенный уровень D-димера в этой группе дополнительно подтверждает эндотелиальные нарушения и протромботическую активность, что ранее также связывалось с нарушением miRNA-профиля (Reyes-Uribe и соавт., 2021) [8].

Заключение

Таким образом, можно заключить, что сочетание long COVID и гипертонической болезни усиливает воспалительно-сосудистый сдвиг, сопровождающийся специфическим микроРНК-профилем. Наиболее значимыми биомаркерами

в данном контексте выступают miR-155 (воспалительный компонент) и miR-28 (сосудистая регуляция), а выявленные различия могут быть использованы для персонализированной стратификации риска и мониторинга постковидных осложнений у пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью.

Список литературы / References

1. Blüml S., Bonelli M., Niederreiter B., Puchner A., Mayr G., Hayer S., Koenders M.I., van den Berg W.B., Smolen J., Redlich K. Essential role of microRNA-155 in the pathogenesis of autoimmune arthritis in mice. *Arthritis Rheum.*, 2011, Vol. 63, no. 5, pp. 1281-1288.
2. Charfeddine S., Ibn Hadjamor M., Jdidi J. Long COVID: impact on cardiovascular health and possible mechanisms. *Clin. Res. Cardiol.*, 2022, Vol. 111, no. 10, pp. 1200-1210.
3. Chen W., Huang Y., Han J. miR-28 modulates the inflammatory response via targeting NF-κB signaling in endothelial cells. *Cell Signal.*, 2017, Vol. 36, pp. 60-67.
4. Li C., Hu X., Li L., Li J.-H. Dysregulation of microRNA-155 and its potential role in pathogenesis of COVID-19. *Front. Med. (Lausanne)*, 2020, Vol. 7, 576977. doi: 10.3389/fmed.2020.576977.
5. McGonagle D., O'Donnell J.S., Sharif K., Emery P., Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol.*, 2020, Vol. 2, iss. 7, e437-e445. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30121-1.
6. O'Connell R.M., Kahn D., Gibson W.S.J., Round J.L., Scholz R.L., Chaudhuri A.A., Kahn M.E., Rao D.S., Baltimore D. MicroRNA-155 promotes autoimmune inflammation by enhancing inflammatory T cell development. *Immunity*, 2010, Vol. 33, no. 4, pp. 607-619.
7. Pretorius E., Vlok M., Venter C., Bezuidenhout J.A., Laubscher G.J., Steenkamp J., Kell D.B. Persistent clotting protein pathology in Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) is accompanied by increased levels of antiplasmin. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2022, Vol. 21, no. 1, 148. doi: 10.1186/s12933-022-01546-1.
8. Reyes-Uribe P., Ramirez-Gonzalez J.E., Figueroa-Vega N. Circulating miRNAs in severe COVID-19: potential roles and challenges. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, Vol. 22, no. 9, 4701.
9. Soriano J.B., Murthy S., Marshall J.C., Relan P., Diaz J.V. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect. Dis.*, 2022, Vol. 22, no. 4, e102-e107. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9.
10. World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition in children and adolescents by expert consensus, 16 February 2023. WHO, 2023. 102 p. Available at: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/269e1f3a-5fa9-475b-a22d-ac4df32d9628/content>.
11. Xie Y., Xu E., Bowe B., Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat. Med.*, 2022, Vol. 28, no. 3, pp. 583-590.
12. Yang Y., Tang H., Abernathy J. Cardiovascular comorbidities and COVID-19: a retrospective study in older adults. *J. Am. Heart Assoc.*, 2022, Vol. 11, no. 4, e023012.
13. Zhao X., Wang K., Lyu P., et al. miR-28 controls endothelial barrier function via regulation of inflammatory signaling in hypoxic conditions. *Cardiovasc. Res.*, 2021, Vol. 117, no. 4, pp. 1021-1032.
14. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu S., Zhang Y., Chen H., Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2020, Vol. 395, no. 10229, pp. 1054-1062.

Авторы:

Агзамходжаева Н.У. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней Profi University; соискатель 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

Абидова Д.Э. — д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела поликлиники Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Исламова Р.К. — заведующая кафедрой внутренних болезней Profi University, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Authors:

Agzamxodjayeva N.U., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Internal Diseases, Profi University; Applicant, 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 Immunology and Human Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Abidova D.E., PhD, MD (Medicine), Leading Researcher, Polyclinic Department, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Cardiology, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Islamova R.K., Head, Department of Internal Diseases, Profi University, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Поступила 18.09.2025

Отправлена на доработку 25.09.2025

Принята к печати 09.11.2025

Received 18.09.2025

Revision received 25.09.2025

Accepted 09.11.2025

ИММУННЫЕ КОРРЕЛЯТЫ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ УРОВНЯХ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

Зурочка А.В.^{1,2}, Добрынина М.А.^{1,2}, Сарапульцев Г.П.¹,
Комелькова М.В.^{1,3,4}, Зурочка В.А.^{1,2}, Маркелова А.А.⁴,
Сарапульцев А.П.^{1,3}

¹ ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

² ФБУН ФНИИВИ «ВИРОМ» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Екатеринбург, Россия

³ ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)», г. Челябинск, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Резюме. Длительные последствия COVID-19 включают нарушения в работе иммунной и эндокринной систем. Особый интерес вызывает роль кортизола как ключевого гормона стресс-реакции, потенциально влияющего на восстановление иммунного гомеостаза у пациентов с постковидным синдромом. Изменения в регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси могут формировать различные иммунные фенотипы, затрудняющие адаптацию организма после перенесенной инфекции. Целью исследования являлось оценить параметры иммунной системы у пациентов с постковидным синдромом в зависимости от уровня кортизола крови, с акцентом на натуральные киллеры, Т-лимфоциты и тромбоцитарные показатели. Обследованы 109 пациентов, перенесших COVID-19 не менее 6 месяцев назад. Уровень кортизола в утренней сыворотке использовался для стратификации пациентов на три группы: с нормальным, повышенным и пониженным значением. Иммунный статус оценивался методом проточной цитометрии. Анализировались уровни NK-клеток, Т-лимфоцитов и их субпопуляций (хелперы, цитотоксические) — как по CD45⁺, так и по CD46⁺ панлейкоцитарным маркерам, а также показатели общего анализа крови, включая средний объем тромбоцитов. Статистическая обработка данных проводилась непараметрическими методами. У пациентов с пониженным уровнем кортизола выявлено достоверное снижение как абсолютного, так и относительного количества NK-клеток, а также уменьшение среднего объема тромбоцитов. В этой группе одновременно наблюдалось повышение числа Т-лимфоцитов. У пациентов с гиперкортизолемией зафиксировано снижение уровня Т-цитотоксических клеток. Иммунные различия четко коррелировали с уровнем

Адрес для переписки:

Добрынина Мария Александровна
ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии»
Уральского отделения Российской академии наук
620049, Россия, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106.
Тел.: 8 (343) 374-00-70.
E-mail: mzurochka@mail.ru

Address for correspondence:

Maria A. Dobrynina
Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch
of the Russian Academy of Sciences
106 Pervomaiskaya St
Yekaterinburg
620049 Russian Federation
Phone: +7 (343) 374-00-70.
E-mail: mzurochka@mail.ru

Образец цитирования:

А.В. Зурочка, М.А. Добрынина, Г.П. Сарапульцев,
М.В. Комелькова, В.А. Зурочка, А.А. Маркелова,
А.П. Сарапульцев «Иммунные корреляты
постковидного синдрома при различных уровнях
глюкокортикоидов» // Медицинская иммунология,
2026. Т. 28, № 2. С. 463-468.
doi: 10.15789/1563-0625-ICO-3264

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

For citation:

A.V. Zurochka, M.A. Dobrynina, G.P. Sarapultsev,
M.V. Komelkova, V.A. Zurochka, A.A. Markelova,
A.P. Sarapultsev "Immune correlates of post-COVID syndrome
at various glucocorticoid levels", Medical Immunology
(Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2026, Vol. 28, no. 2,
pp. 463-468.
doi: 10.15789/1563-0625-ICO-3264

© Zurochka A.V. et al., 2026
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-ICO-3264

кортизола. Полученные данные демонстрируют наличие по меньшей мере двух иммунных фенотипов у постковидных пациентов: один ассоциирован с гиперкортизолемией и снижением цитотоксических Т-клеток, другой — с гипокортизолемией, дефицитом НК-клеток и тромбоцитарной активностью. Эти различия подчеркивают необходимость учета гормонального статуса при оценке и лечении постковидных состояний.

Ключевые слова: COVID-19, long COVID, постковидный синдром, натуральные киллеры, Т-лимфоциты, Тс-клетки, SARS-CoV-2-инфекция, кортизол

IMMUNE CORRELATES OF POST-COVID SYNDROME AT VARIOUS GLUCOCORTICOID LEVELS

Zurochka A.V.^{a, b}, Dobrynina M.A.^{a, b}, Sarapultsev G.P.^a,
Komelkova M.V.^{a, c, d}, Zurochka V.A.^{a, b}, Markelova A.A.^d, Sarapultsev A.P.^{a, c}

^a Institution of Science Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

^b Federal Scientific Research Institute of Viral Infections "Virome", Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Yekaterinburg, Russian Federation

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

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

Abstract. Long-term sequelae of COVID-19 include disturbances in the immune and endocrine systems. Of particular interest is the role of cortisol as a key stress response hormone, potentially affecting the restoration of immune homeostasis in patients with post-COVID syndrome. Changes in the regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis can form various immune phenotypes that complicate the body's adaptation after infection. To assess the parameters of the immune system in patients with post-COVID syndrome depending on the blood cortisol level, with an emphasis on natural killers, T lymphocytes and platelet indices. 109 patients who had COVID-19 at least 6 months ago were examined. The level of cortisol in the morning serum was used to stratify patients into three groups: with normal, elevated and reduced values. The immune status was assessed by flow cytometry. The levels of NK cells, T lymphocytes and their subpopulations (helpers, cytotoxic) were analyzed - both by CD45⁺ and CD46⁺ panleukocyte markers, as well as general blood test parameters, including the average platelet volume. Statistical data processing was performed using nonparametric methods. Patients with low cortisol levels showed a significant decrease in both the absolute and relative number of NK cells, as well as a decrease in the average platelet volume. In this group, an increase in the number of T lymphocytes was simultaneously observed. In patients with hypercortisolemia, a decrease in the level of T cytotoxic cells was recorded. Immune differences clearly correlated with the level of cortisol. Conclusions: The obtained data demonstrate the presence of at least two immune phenotypes in post-COVID patients: one associated with hypercortisolemia and decreased cytotoxic T cells, the other with hypocortisolemia, NK cell deficiency and platelet activity. These differences highlight the need to take into account the hormonal status when assessing and treating post-COVID conditions.

Keywords: COVID-19, long COVID, post-COVID syndrome, natural killer, T lymphocytes, Tc cells, SARS-CoV-2 infection, cortisol

Работа выполнена по теме гос. заданий ИИФ УрО РАН «Иммунофизиологические и патофизиологические механизмы регуляции и коррекции функций организма» (№ гос. регистрации 122020900136-4), ФНИИВИ «ВИРОМ» «Изучение механизмов формирования хронической вирусной инфекции у пациентов с постковидным синдромом и нарушением функций иммунной системы. Разработка патогенетических подходов к эффективной профилактике и иммунокоррекции выявленных нарушений у пациентов

с «постковидным синдромом» (№ гос. регистрации 124031800093-5).

Введение

В 2020 году было впервые показано, что у пациентов с COVID-19 наблюдаются признаки стрессовой реакции, сопровождающиеся выраженным повышением уровня кортизола, превышающего показатели, наблюдаемые при полостных операциях [14]. При этом наблюдаемые высокие концентрации кортизола были связаны с повышенной смертностью и сниженной медиа-

ной выживаемостью пациентов с COVID-19 [14]. В последующем данные метаанализа подтвердили, что уровень кортизола в сыворотке у пациентов с тяжелой формой COVID-19 значительно выше, чем у пациентов с легкой и средней степенью тяжести заболевания [3]. Однако в части исследований наблюдалось снижение уровня кортизола у больных и переболевших COVID-19 вследствие развития надпочечниковой недостаточности [10].

Необходимо отметить, что высокие уровни кортизола подавляют ответ иммунной системы и ингибируют активность и цитотоксичность НК-клеток [6]. Было показано, что поверхностная плотность рецепторов цитотоксичности прямо коррелирует с величиной цитолитической активности НК-клеток в отношении клеток-мишеней [5]. Также кортизол подавляет экспрессию активирующего НК-клетки рецептора NKp30 [1].

Полученные результаты обусловили **цель** настоящего исследования, посвященного изучению особенностей параметров иммунного ответа у постковидных больных с различным уровнем кортизола.

Материалы и методы

Исследование проводилось в 2022 в г. Челябинске, Россия. Было обследовано 109 пациентов, перенесших SARS-CoV-2-инфекцию. Критерием включения в группы исследований были: подтвержденный диагноз «SARS-CoV-2-инфекция» методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), наличие IgA, IgM, IgG, специфических к вирусу SARS-CoV-2-инфекции, данные компьютерной томографии о перенесенной пневмонии. Кроме того, критериями включения являлись наличие жалоб на усталость, боль, симптомы, возникающие после физической нагрузки, изменения в работе и/или учебе, наличие когнитивных, психических и физических нарушений [1]. Исследование проводилось не менее чем через 6 месяцев после SARS-CoV-2-инфекции. Все исследования были одобрены этическим комитетом при ГАУЗ ОТКЗ «Городская клиническая больница №1» г. Челябинска, протокол № 8 от 11.04.2022.

Пациенты, участвующие в исследовании, были разделены на три группы по уровню кортизола (в качестве критерия отсечения использовались референсные значения верхней и нижней границ утренней нормы кортизола 190-690 нмоль/л):

Группа 1 – постковидные пациенты с нормальным уровнем кортизола, $n = 71$;

Группа 2 – постковидные пациенты с высоким уровнем кортизола, $n = 33$;

Группа 3 – постковидные пациенты со сниженным уровнем кортизола, $n = 5$.

Оценка иммунного статуса осуществлялась методом проточной цитометрии на цитофлюо-

риметре Navios (Beckman Coulter, США) по стандартизированной технологии оценки лимфоцитарного звена иммунитета [1]. Общий анализ крови, количественный и качественный состав ростков кроветворения анализировался на гематологическом анализаторе Medonic M20 (Швеция). Обработка и анализ данных осуществлялись с помощью R 3.1.1 12 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия) и Microsoft Excel версии 14.0. Так как распределение в количественных данных было не нормальным (p -value теста Шапиро–Уилка $< 0,05$), то использованные статистические критерии были непараметрическими.

Результаты и обсуждение

Среди исследованных пациентов, перенесших COVID-19 ($n = 109$), 30% (33 человека) имели высокий уровень кортизола, 65% (71 человек) – нормальный уровень кортизола и 5% – низкий уровень кортизола (5 человек). Результаты исследования представлены в таблице 1.

У пациентов с низким кортизолом отмечено резкое снижение абсолютного и относительного числа натуральных киллеров (при гейтировании как по CD45⁺, так и по CD46⁺ панлейкоцитарным маркерам) по сравнению с двумя другими группами, а также повышение уровня Т-лимфоцитов относительно пациентов с гиперкортизолемией. В группе с высоким кортизолом снижение Т-лимфоцитов связано преимущественно с уменьшением CD8⁺Т-клеток. В группе с низким кортизолом наблюдалась тенденция к снижению Т-цитотоксических клеток, вероятно, не достигшая статистической значимости из-за малой выборки. Также у пациентов с низким кортизолом выявлено снижение среднего объема тромбоцитов.

Согласно литературным данным, повышенные уровни кортизола у больных COVID-19 ассоциируются с тяжестью заболевания и сниженной выживаемостью: удвоение концентрации кортизола увеличивает риск смерти на 42% [14]. В то же время у части пациентов, перенесших COVID-19, через 3 месяца после выздоровления выявлялись сниженные уровни кортизола и более высокие титры аутоантител к интерферону, что коррелировало с развитием постострых последствий, преимущественно с легочными симптомами [11]. Гипокортицизм при ряде заболеваний клинически совпадает с симптомами длительного COVID-19 и не связан с нарушением уровня АКТГ, что указывает на неадекватный компенсаторный ответ гипоталамо-гипофизарной оси [15]. Симптомы включают усталость, мышечную слабость, когнитивные нарушения, депрессию и тревожность [15].

Стрессорная реакция может лежать в основе этих нарушений: пациенты с COVID-19 испы-

ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ПОСТКОВИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЕМ УРОВНЯ КОРТИЗОЛА

TABLE 1. INDICATORS OF THE IMMUNE SYSTEM IN POST-COVID PATIENTS WITH IMPAIRED CORTISOL LEVELS

Показатели иммунной системы Immune system indicators	Группа 1, нормальный уровень кортизола Group 1, normal cortisol n = 71	Группа 2, высокий уровень кортизола Group 2, high cortisol n = 33	Группа 3, низкий уровень кортизола Group 3, low cortisol n = 5
НК-клетки (CD46⁺CD3⁻16⁺56⁺) отн. (%) NK cells (CD46 ⁺ CD3 ⁻ 16 ⁺ 56 ⁺) rel. (%)	10,5±0,7	11,6±1,0	4,0±0,8*#
НК-клетки (CD46⁺CD3⁻16⁺56⁺) абс. (10⁹ клеток/л) NK cells (CD46 ⁺ CD3 ⁻ 16 ⁺ 56 ⁺) abs. (10 ⁹ cells/L)	238,5±20,7	223,5±21,0	71,2±6,7*#
НК-клетки (CD45⁺CD3⁻16⁺56⁺) отн. (%) NK cells (CD45 ⁺ CD3 ⁻ 16 ⁺ 56 ⁺) rel. (%)	11,5±0,7	13,0±1,1	4,3±1,0*#
НК-клетки (CD45⁺CD3⁻16⁺56⁺) абс. (10⁹ клеток/л) NK cells (CD45 ⁺ CD3 ⁻ 16 ⁺ 56 ⁺) abs. (10 ⁹ cells/L)	260,6±21,4	253,8±24,7	76,8±8,2*#
Т-лимфоциты (CD46⁺CD3⁺CD19⁻) отн. (%) T lymphocytes (CD46 ⁺ CD3 ⁺ CD19 ⁻) rel. (%)	70,2±1,0	68,3±1,3	76,8±2,5#
Т-лимфоциты (CD45⁺CD3⁺CD19⁻) абс. (10⁹ клеток/л) T lymphocytes (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD19 ⁻) abs. (10 ⁹ cells/L)	1592,8±64,7	1389,2±109,0	1652,2±323,7
Т-цитотоксические (CD45⁺CD3⁺CD8⁺) отн. (%) T cytotoxic (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD8 ⁺) rel. (%)	25,3±1,0	22,8±1,6	23,0±3,3
Т-цитотоксические (CD45⁺CD3⁺CD8⁺) абс. (10⁹ клеток/л) T cytotoxic (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD8 ⁺) abs. (10 ⁹ cells/L)	560,8±27,9	481,6±62,2*	447,6±36,1
Т-цитотоксические (CD46⁺CD3⁺CD8⁺) отн. (%) T cytotoxic (CD46 ⁺ CD3 ⁺ CD8 ⁺) rel. (%)	24,5±1,0	22,8±1,6	23,0±3,3
Т-цитотоксические (CD46⁺CD3⁺CD8⁺) абс. (10⁹ клеток/л) T cytotoxic (CD46 ⁺ CD3 ⁺ CD8 ⁺) abs. (10 ⁹ cells/L)	544,1±30,3	462,4±62,3*	419,6±43,6
Средний объем тромбоцита Average platelet volume	8,0±0,1	7,8±0,2	6,7±0,2*#
Кортизол, нмоль/л Cortisol, nmol/L	464,8±14,3	930,6±29,8*	118,4±25,9#

Примечание. * – отличие от группы 1, # – отличие от группы 2, p < 0,05.

Note. *, difference from group 1; #, difference from group 2; p < 0.05.

тывают как физический, так и психологический стресс, что увеличивает тяжесть заболевания [4, 9]. Острый стресс активизирует НК-клетки и цитотоксические Т-лимфоциты, а хронический приводит к угнетению их активности [4]. Глюкокортикоиды оказывают непосредственное влияние на врожденный и адаптивный иммунитет [13]. В исследовании у пациентов с низким кортизолом выявлено значительное снижение натуральных киллеров и увеличение Т-клеток, что подтверждает роль кортизола в регуляции актив-

ности НК-клеток [7]. Так, наибольшее снижение НК-клеток отмечено у онкологических пациентов, что отражает глубину нарушений системы врожденного иммунитета. Значительное снижение CD4⁺ и CD8⁺Т-клеток наблюдается у пациентов с умеренной тяжестью COVID-19 при недостаточном лечении [2].

Глюкокортикоиды также влияют на тромбоцитарное звено: обычно уровень кортизола отрицательно коррелирует с количеством тромбоцитов. В данном исследовании у пациентов с

низким кортизолом выявлены достоверно более низкие показатели среднего объема тромбоцитов по сравнению с другими группами.

У пациентов с повышенным кортизолом отмечено снижение абсолютного числа Т-цитотоксических клеток (при гейтировании как по CD45⁺, так и по CD46⁺ панлейкоцитарным маркерам), что может свидетельствовать об истощении Т-клеточного звена, характерном для ряда вирусных инфекций, включая COVID-19. Снижение CD46-экспрессирующих клеток ассоциируется с рекуррентными респираторными инфекциями, поскольку CD46 необходим для оптимальной индукции вирусспецифической цитотоксической активности [12].

Заключение

Таким образом, у постковидных пациентов формируются две дистинктные группы: с по-

вышенным кортизолом (низкие показатели Т-цитотоксических клеток) и с пониженным кортизолом (снижение NK-клеток и среднего объема тромбоцитов). Механизмы формирования этих групп могут включать особенности воспалительного ответа, генетически детерминированную регуляцию глюкокортикоидов и функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. В литературе также описаны случаи увеличения CD16⁺CD56⁺ клеток при long COVID [13], что подтверждает наличие нескольких форм постковидного синдрома и требует дальнейших исследований. Необходимы дальнейшие исследования нарушений эндокринной и иммунной систем у постковидных пациентов, особенно с обострениями хронических инфекций и у посттравматических больных, где также выявляются схожие фенотипы изменений иммунной системы [8].

Список литературы / References

1. Зурочка А.В., Хайдуков С.В., Кудрявцев И.В., Черешнев В.А. Проточная цитометрия в биомедицинских исследованиях. Екатеринбург: РИО УрО РАН, 2018. 720 с. [Zurochka A.V., Khaidukov S.V., Kudryavtsev I.V., Chereshevnev V.A. Flow cytometry in biomedical research]. Ekaterinburg: RIO Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2018. 720 p.
2. Aljabr W., Al-Amari A., Abbas B., Karkashan A., Alamri S., Alnamnakani M., Al-Qahtani A. Evaluation of the Levels of Peripheral CD3⁺, CD4⁺, and CD8⁺ T Cells and IgG and IgM Antibodies in COVID-19 Patients at Different Stages of Infection. *Microbiol. Spectr.*, 2022, Vol. 10, no. 1. e0084521. doi: 10.1128/spectrum.00845-21.
3. Amiri-Dashatan N., Koushki M., Parsamanesh N., Chiti H. Serum cortisol concentration and COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis. *J. Investig. Med.*, 2022, Vol. 70, no. 3, pp. 766-772.
4. Cañas-González B., Fernández-Nistal A., Ramírez J.M., Martínez-Fernández V. Influence of Stress and Depression on the Immune System in Patients Evaluated in an Anti-aging Unit. *Front. Psychol.*, 2020, no. 11, 1844. doi: 10.3389/fpsyg.2020.01844.
5. Castriconi R., Cantoni C., Della Chiesa M., Vitale M., Marcenaro E., Conte R., Biassoni R., Bottino C., Moretta L., Moretta A. Transforming growth factor beta 1 inhibits expression of NKp30 and NKG2D receptors: consequences for the NK-mediated killing of dendritic cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2003, Vol. 100, no. 7, pp. 4120-4125.
6. Gatti G., Cavallo R., Sartori M.L., del Ponte D., Masera R., Salvadori A., Carignola R., Angeli A. Inhibition by cortisol of human natural killer (NK) cell activity. *J. Steroid Biochem.*, 1987, Vol. 26, no. 1, pp. 49-58.
7. Greenstein A.E., Habra M.A., Wadekar S.A., Grauer A. Adrenal tumors provide insight into the role of cortisol in NK cell activity. *Endocr. Relat. Cancer*, 2021, Vol. 28, no. 8, pp. 583-592.
8. Gusev E., Sarapultsev A. Exploring the Pathophysiology of Long COVID: The Central Role of Low-Grade Inflammation and Multisystem Involvement. *Int. J. Mol. Sci.*, 2024, Vol. 25, no. 12, 6389. doi: 10.3390/ijms25126389.
9. Gusev E., Sarapultsev A. Interplay of G-proteins and Serotonin in the Neuroimmunoinflammatory Model of Chronic Stress and Depression: A Narrative Review. *Curr. Pharm. Des.*, 2024, Vol. 30, no. 3, pp. 180-214.
10. Kanczkowski W., Beuschlein F., Bornstein S.R. Is there a role for the adrenal glands in long COVID? *Nat. Rev. Endocrinol.*, 2022, Vol. 18, no. 8, pp. 451-452.
11. Klein J., Wood J., Jaycox J.R., Dhodapkar R.M., Lu P., Gehlhausen J.R., Tabachnikova A., Greene K., Tabacof L., Malik A.A., Silva Monteiro V., Silva J., Kamath K., Zhang M., Dhal A., Ott I.M., Valle G., Peña-Hernández M., Mao T., Bhattacharjee B., Takahashi T., Lucas C., Song E., McCarthy D., Breyman E., Tosto-Mancuso J., Dai Y., Perotti E., Akduman K., Tzeng T.J., Xu L., Geraghty A.C., Monje M., Yildirim I., Shon J., Medzhitov R., Lutchmansingh D., Possick J.D., Kaminski N., Omer S.B., Krumholz H.M., Guan L., Dela Cruz C.S., van Dijk D., Ring AM., Putrino D., Iwasaki A. Distinguishing features of long COVID identified through immune profiling. *Nature*, 2023, Vol. 623, no. 7985, pp. 139-148.
12. Mavoungou E., Bouyou-Akotet M.K., Kremsner P.G. Effects of prolactin and cortisol on natural killer (NK) cell surface expression and function of human natural cytotoxicity receptors (NKp46, NKp44 and NKp30). *Clin. Exp. Immunol.*, 2005, Vol. 139, no. 2, pp. 287-296.
13. Olejniczak I., Oster H., Ray D.W. Glucocorticoid circadian rhythms in immune function. *Semin. Immunopathol.*, 2022, Vol. 44, no. 2, pp. 153-163.
14. Tan T., Khoo B., Mills E.G., Phylactou M., Patel B., Eng P.C., Thurston L., Muzi B., Meeran K., Prevost A.T., Comminos A.N., Abbara A., Dhillon W.S. Association between high serum total cortisol concentrations and mortality from COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2020, Vol. 8, no. 8, pp. 659-660.

15. Yavropoulou M.P., Tsokos G.C., Chrousos G.P., Sfikakis P.P. Protracted stress-induced hypocortisolemia may account for the clinical and immune manifestations of Long COVID. *Clin. Immunol.*, 2022, no. 245, 109133. doi: 10.1016/j.clim.2022.109133.

Авторы:

Зурочка А.В. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунопатофизиологии ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук; ведущий научный сотрудник лаборатории трансмиссивных вирусных инфекций ФБУН ФНИИВИ «ВИРОМ» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Екатеринбург, Россия

Добрынина М.А. — д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунопатофизиологии ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук; старший научный сотрудник лаборатории трансмиссивных вирусных инфекций ФБУН ФНИИВИ «ВИРОМ» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Екатеринбург, Россия

Сарапульцев Г.П. — аспирант ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

Комелькова М.В. — д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунопатофизиологии ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук», г. Екатеринбург; старший научный сотрудник НИИ системной патологии и перспективных лекарственных средств научно-образовательного Российско-китайского центра системной патологии ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)»; профессор кафедры биохимии имени Р.И. Лифшица, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Зурочка В.А. — д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунопатофизиологии ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук; старший научный сотрудник лаборатории трансмиссивных вирусных инфекций и клещевого энцефалита ФБУН ФНИИВИ «ВИРОМ» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Екатеринбург, Россия

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

Сарапульцев А.П. — д.б.н., ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией иммунопатофизиологии ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург; директор научно-образовательного Российско-Китайского центра системной патологии ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)», г. Челябинск, Россия

Authors:

Zurochka A.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Leading Researcher, Laboratory of Immunopathophysiology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; Leading Researcher, Laboratory of Transmissible Viral Diseases, Federal Scientific Research Institute of Viral Infections "Virome", Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Yekaterinburg, Russian Federation

Dobrynina M.A., PhD, MD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Immunopathophysiology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; Senior Research Associate, Laboratory of Transmissible Viral Diseases, Federal Scientific Research Institute of Viral Infections "Virome", Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Yekaterinburg, Russian Federation

Sarapultsev G.P., Postgraduate Student, FInstitute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

Komelkova M.V., PhD, MD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Immunopathophysiology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg; Senior Research Associate, Laboratory of Systemic Pathology and Promising Medicines of Russian-Chinese Center, South Ural State University (National Research University); Professor, Department of Biochemistry named after R.I. Lifshits, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Zurochka V.A., PhD, MD (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Immunopathophysiology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; Senior Research Associate, Laboratory of Transmissible Viral Diseases and Tick-borne Encephalitis, Federal Scientific Research Institute of Viral Infections "Virome", Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Yekaterinburg, Russian Federation

Markelova A.A., Student, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Sarapultsev A.P., PhD, MD (Biology), Leading Research Associate, Laboratory of Immunopathophysiology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg; Director, Russian-Chinese Center, South Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, Russian Federation

Поступила 13.07.2025

Отправлена на доработку 05.08.2025

Принята к печати 25.08.2025

Received 13.07.2025

Revision received 05.08.2025

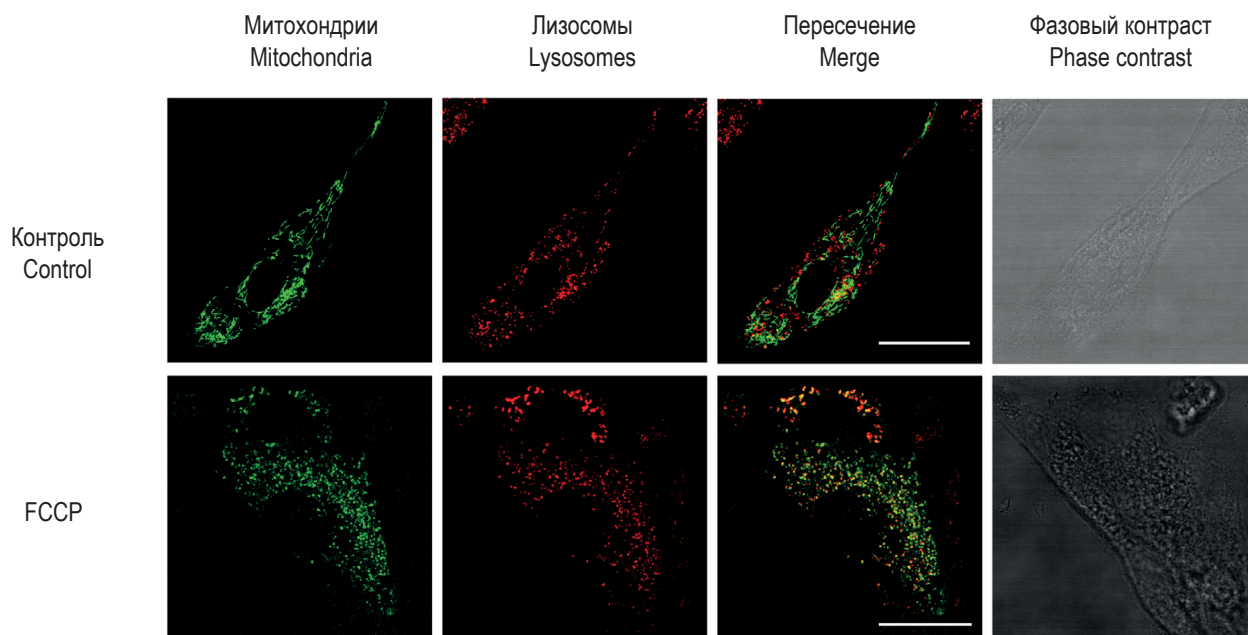
Accepted 25.08.2025

Абидова Д.Э.....	457	Кирюхина К.П.	253	Романюк Ф.П.	309
Агеева Е.С.....	275, 359	Коган И.Ю.....	321	Рузибакиева М.Р.....	457
Агзамходжаева Н.У.....	457	Козлов В.А.....	223	Садыкова Н.А.....	423
Алясова А.В.	413	Комелькова М.В.....	463	Саматова А.Г.....	395
Амоев З.В.....	413	Коненков В.И.....	349	Самилык Е.А.	253
Андропова Е.В.....	375	Коцарь О.В.	423	Сарапульцев А.П.....	463
Арсентьева Н.А.....	309	Кочеваткина К.С.....	395	Сарапульцев Г.П.....	463
Афанасьева А.Д.	349	Кудряшова Е.А.	423	Сварваль А.В.	423
Бабура Е.А.	423	Кузьмич Е.В.....	265	Седуд Д.И.	395
Балахонов С.В.	423	Курбанова А.А.	395	Селиванова С.Г.....	413
Белоглазов В.А.	275, 359	Курганова О.П.....	423	Сельков С.А.....	321
Беркович Н.А.	423	Курова Н.Н.	423	Сенина М.Д.	423
Болдырева М.Н.	385	Лебедева А.И.	367	Смирнов В.С.	423
Бондаренко А.И.	253	Лепешкова Т.С.....	375	Смольников Е.В.	385
Боровицкий В.С.....	405	Линик В.В.....	253	Сужаева Л.В.....	423
Бубнова Л.Н.	265	Листопад С.А.....	423	Топтыгина А.П.	213
Бурдинская Е.Н.....	423	Лиханова Н.А.	423	Тотоян Арег А.	423
Буц Л.В.	423	Логвиненко И.И.....	349	Усовик Н.Г.	423
Верхова С.С.....	451	Лямин А.В.....	241	Феденко Е.С.....	385
Гальченко А.А.	253	Маркелова А.А.	463	Хахимов А.Р.....	367
Гаффарова А.С.....	275, 359	Мезенцева Е.А.....	289	Хименко А.Ю.	253
Глазнова Т.В.	265	Мигачева Н.Б.	241	Чегодаев Е.С.....	451
Глазкова Е.С.....	423	Миличкина А.М.....	423	Чепанов С.В.	321
Данилова Е.М.....	423	Миронова Л.В.	423	Шатилло И.М.....	309
Дерябина О.И.....	423	Мозговая Е.В.....	321	Шевченко А.В.	349
Добрынина М.А.	463	Молчанова Ж.Р.....	423	Шишкова Ю.С.....	289
Доля Е.М.	275	Мусина Л.А.....	367	Школа О.О.	413
Дробышевская В.Г.....	423	Натыкан Ю.А.	423	Шуть Д.П.	385
Дубровина В.И.	423	Нефедьева Ю.В.	289	Эминов Э.Э.	253
Егорова С.А.	423	Никифоров Н.Г.....	451	Эрдынеева Д.Б.....	451
Егоров Е.Е.	451	Новиков В.В.	413	Юсупова Г.И.....	367
Елисютина О.Г.....	385	Новиков Д.В.	413	Якубова Г.А.....	253
Ефремова К.А.....	395	Носырева К.К.....	385	Яцков И.А.....	275
Жимбаева О.Б.....	423	Олиферук А.А.....	253	Яцков И.А.....	359
Журавлев А.Д.....	451	Онипко В.В.....	253	Bespalova O.N.....	445
Загидуллина Э.Р.....	253	Орехов А.Н.	451	Dmitriukov A.A.....	339
Зайцева Н.Н.	423	Павлова И.Е.	265	Igorevich S.D.	445
Зиновьев М.В.	253	Павлов О.В.	321	Kharitonova O.A.	339
Золотов М.О.	241	Пакина З.А.	395	Kologrivova I.V.....	339
Зурочка А.В.	463	Пеньковская Н.А.....	423	Komarova E.M.....	445
Зурочка В.А.	463	Перевозчикова А.И.....	395	Koshelskaya O.A.....	339
Иванов В.А.	423	Перетокина О.В.....	253	Kravchenko E.S.....	339
Иванова Н.В.	309	Перетятко И.С.....	321	Lesik E.A.....	445
Исламова Р.К.....	457	Полянина А.В.....	423	Obedkova K.V.....	445
Кадыров Р.З.	367	Попова А.Ю.....	423	Suslova T.E.....	339
Калиберденко В.Б.....	253	Поталицина Н.Е.....	423	Tyschuk E.V.....	445
Калугин А.В.....	413	Разин М.П.	405	Vyrostkova A.I.	339
Карасева А.А.....	349	Разманова Д.Г.....	253	Zementova M.S.....	445
Кашникова А.Д.	423	Репинская И.Н.....	359		

аллергический ринит	376	протективный фактор	266
аллергия	214	противоопухолевый контроль	266
Амурская область	424	проточная цитометрия с визуализацией	340
ангиогенез	275	псориаз	290
ангиотензин-2	360	псориатическое воспаление	290
антигенный фенотип	322	ПЦР-РВ	385
антитела	424	ранние неонатальные инфекции	309
антитело	254	ревакцинация	254
антиоксидантный иммунитет	424	регуляторные регионы гена	350
атеросклероз	340	респираторные аллергены	376
атопический дерматит	385	Республика Крым	424
атрофическо-склеротический птеригиум	368	сахарный диабет 1-го типа	360
бактериальные инфекции	385	светлоклеточный рак почки	414
беременность	322	сенсibilизация	376
биомаркеры	309	сердечно-сосудистые заболевания	275, 350
вакцинация от вируса папилломы человека	254	сосудистая дисфункция	457
вирус папилломы человека	254	старение	224
ВИЧ-инфекция	396	тимические эмигранты	224
воспаление	452	тимус	224
врожденные обструктивные уropатии	406	толерантность	214
вторичный пиелонефрит	406	толерантность к эндотоксину	452
гипертоническая болезнь	457	тромбоцитарно-лейкоцитарные агрегаты	340
гиперчувствительность	214	тромбоцитарно-моноцитарные комплексы	322
дети	376, 406	тромбоциты	322
дифтерия	424	трофобласт	446
иммунные маркеры	396	Тс-клетки	464
иммунные реакции	214	тяжесть АтД	385
иммунный гомеостаз	224	тяжесть течения	350
иммунный ответ	254	уропатогены	406
иммунодефицит	396	фактор риска	266
иммунодиагностика	309	фактор роста эндотелия сосудов	275
иммуномодуляция	322	факторы роста	368
иммунопатогенез псориаза	290	фиброматозный	368
иммунопатология	224	фиколины	242
имплантация	446	хемокины	309
Иркутская область	424	хронический гепатит С	396
ишемическая болезнь сердца	275	цитокины	309, 368, 446
Калининградская область	424	цитонемы	290
кардиоваскулярный риск	275	цитотоксичность	446
кератиноциты	290	экзосомы	290
классификация	214	эндотелиальная дисфункция	360
коинфекция	396	эпидермис	290
кортизол	464	В-клетки	254
КЭС	446	CCL2	452
лектиновые рецепторы С-типа	242	CD16B	414
липиды	340	CD38	414
мезенхимальные стволовые клетки	452	COVID-19	350, 464
миграция Т-клеток	224	FoxP3	414
микроРНК	457	HLA-аллели	266
митофагия	452	HLA-антигены	266
митохондрии	452	HLA-гаплотипы	266
молекулярная диагностика	376, 385	HLA-комплекс	406
моноциты	322	ICAM1	414
мРНК CD16A	414	IL-1 β	340
натуральные киллеры	464	IL-2	360
нейтрофилы	290	IL-17	290
нейтрофильные внеклеточные ловушки	290	ImmunoCAP	376
неспецифические механизмы защиты	242	long COVID	457, 464
нетоз	290	miR-28	457
Нижегородская область	424	miR-155	457
новорожденные	309	НК-клетки	446
олигонуклеотидные полиморфизмы	275	Р-селектин	340
онкогематологические заболевания	266	<i>S. aureus</i>	385
паттерн-распознающие рецепторы	242	SARS-CoV-2-инфекция	464
пневмония	242	Т-лимфоциты	464
полиморфизм генов	360	Т-регуляторные клетки	224
популяционный иммунитет	424	T330G	360
постковидные осложнения	350	TGF- β	360
постковидный синдром	464	TNF	452
потребители инъекционных наркотиков	396	Toll-подобные рецепторы	242
преэклампсия	322	VEGF-полиморфизм	350
провоспалительные цитокины	290		
пролиферативный	368		

ИЛЛЮСТРАЦИИ К СТАТЬЕ «МИТОФАГИЯ И LPS-ИНДУЦИРОВАННАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ В МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТКАХ (ASC52telo)» (АВТОРЫ: ЖУРАВЛЕВ А.Д., НИКИФОРОВ Н.Г., ВЕРХОВА С.С., ЧЕГОДАЕВ Е.С., ЭРДЫНЕЕВА Д.Б., ОРЕХОВ А.Н., ЕГОРОВ Е.Е. [с. 451-456])

ILLUSTRATIONS FOR THE ARTICLE "MITOPHAGY AND LPS-INDUCED TOLERANCE IN MESENCHYMAL STEM CELLS (ASC52telo)" (AUTHORS: ZHURAVLEV A.D., NIKIFOROV N.G., VERKHOVA S.S., CHEGODAEV YE.S., ERDYNEEVA D.B., OREKHOV A.N., YEGOROV YE.E. [pp. 451-456])



Ядерная оценка плотности митофагии в МСК
KDE Mitophagy MSC

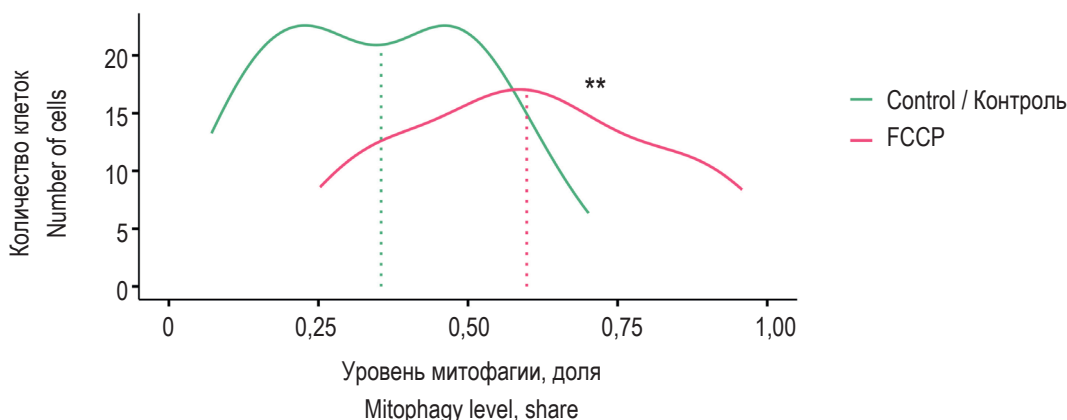


Рисунок 1. Оценка митофагии в МСК

Примечание. Конфокальные изображения мезенхимальных стволовых клеток в контроле и после обработки FCCP. Слева направо показаны митохондрии (MitoTracker Green), лизосомы (LysoTracker Deep Red), наложение каналов и фазовый контраст. В нижней части представлено распределение уровня митофагии для контрольных клеток (зеленая кривая) и клеток, обработанных FCCP (красная кривая). Шкала 10 мкм. Медианы отмечены пунктирными линиями. ** – $p < 0,01$ по результатам теста Манна–Уитни.

Figure 1. Assessment of mitophagy in MSCs

Note. Confocal images of mesenchymal stem cells in control and after FCCP treatment. From left to right: mitochondria (MitoTracker Green), lysosomes (LysoTracker Deep Red), merged channels, and phase-contrast. The lower panel shows the distribution of mitophagy levels for control cells (green curve) and FCCP-treated cells (red curve). Scale bar – 10 μm . Medians are indicated by dashed lines. **, $p < 0.01$ (Mann–Whitney U test).

**ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС:
УРАЛ-ПРЕСС – 42311**

ISSN 1563-0625



9 771563 062002 >