

РОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ИММУНОЛОГОВ  
(РНОИ)

---

# РОССИЙСКИЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

апрель-июнь

**2025, том 28**

**№. 2**

---

Основан в 1996 году

## Главный редактор

**Черешнев Валерий Александрович** – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель Института иммунологии и физиологии, президент Российского Научного Общества Иммунологов, Екатеринбург, Россия

## Заместитель главного редактора

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

**Козлов Иван Генрихович** – доктор медицинских наук, профессор, Национальный медицинский исследовательский Центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, заведующий лабораторией экспериментальной и клинической фармакологии, Москва, Россия

## Редакционная коллегия

**Бен Мари** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель гематологической лаборатории Клинического Центра Университета Нанта, Нант, Франция

**Бочаров Геннадий Алексеевич** – доктор физико-математических наук, ведущий научный сотрудник Института вычислительной математики РАН, Москва, Россия

**Ганковская Людмила Викторовна** – доктор медицинских наук, профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, заведующая кафедрой иммунологии, Москва, Россия

**Григорова Ирина** – ассистент профессора отдела микробиологии и иммунологии, Медицинская школа, Мичиганский Университет, Энн Арбор, США

**Кадагидзе Заира Григорьевна** – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии опухолей НИИ клинической онкологии имени академика Н.Н. Трапезникова НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина, Москва, Россия

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

**Круглов Андрей Алексеевич** – руководитель лаборатории хронического воспаления, Исследовательский Ревматологический Центр Германии, Берлин, Германия

**Купраш Дмитрий Владимирович** – член-корреспондент РАН, профессор, доктор биологических наук, Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгарда РАН, лаборатория передачи внутриклеточных сигналов в норме и патологии, главный научный сотрудник, МГУ имени Ломоносова, профессор кафедры иммунологии, Москва, Россия

**Лагарькова Мария Андреевна** – член-корреспондент РАН, доктор биологических наук, профессор МГУ имени М.В. Ломоносова, заведующая лабораторией клеточной биологии Федерального научно-клинического Центра физико-химической медицины, Москва, Россия

**Лядова Ирина Владимировна** – доктор медицинских наук, Центральный НИИ туберкулеза, заведующая лабораторией биотехнологии отдела иммунологии, Москва, Россия

**Невинский Георгий Александрович** – профессор, доктор химических наук, заведующий лабораторией ферментов репарации Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия

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

**Петров Рэм Викторович** – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом иммунологии Института биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия

**Полторак Александр** – профессор, Школа биомедицинских наук имени Саклера, Университет Тафтса, Бостон, США

**Продеус Андрей Петрович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии РНИМУ имени Н.И. Пирогова, руководитель отделения иммунологии и ревматологии детей и подросткового ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии, Москва, Россия

**Руденский Александр** – Медицинский Институт Говарда Хьюза, Чеве Чейз, США

**Села Михаэль** – профессор, Институт наук Вейцмана, Реховот, Израиль

**Сеников Сергей Витальевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярной иммунологии НИИ фундаментальной и клинической иммунологии Сибирского отделения РАН, Новосибирск, Россия

**Симбирцев Андрей Семенович** – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник ГосНИИ особо чистых биопрепаратов ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

**Сотникова Наталья Юрьевна** – доктор медицинских наук, профессор Ивановской государственной медицинской академии, заведующая научно-практическим отделением клинической иммунологии Ивановского НИИ материнства и детства, Иваново, Россия

**Стокингер Ганс** – Венский медицинский университет, Центр патофизиологии, инфекциологии и иммунологии, Вена, Австрия

**Хайтов Муса Рахимович** – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия

## Ответственные секретари:

Ризопулу А.П., д.б.н. (Москва)

Ракитянская Н.В. (Санкт-Петербург)

E-mail: rusimmun@gmail.com

## Редактор перевода:

Исаков Д.В., к.м.н. (Санкт-Петербург)

## Редактор электронной версии:

Ерофеева В.С. (Санкт-Петербург)

**Редакция:** тел./факс (812) 233-08-58

## Адрес для корреспонденции:

Редакция журнала «Российский иммунологический журнал»

197101, Санкт-Петербург, а/я 130

**Электронная версия:** www.rusimmun.ru

© Российский иммунологический журнал

Журнал зарегистрирован Министерстве РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций (свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ №77-11525 от 04.01.2002 г.)

Данный материал распространяется по лицензии

Creative Commons Attribution 4.0 License.

**Хайдуков Сергей Валерьевич** – доктор биологических наук, ФГБУН Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, старший научный сотрудник; ФГБУ Российская Детская Клиническая Больница, Центральная клиническая лаборатория, Москва, Россия

**Шварц Герберт** – Школа медицины Йонг Лу Лин Национального университета Сингапура

## Редакционный совет

**Балмасова Ирина Петровна** – доктор медицинских наук, профессор, Российский университет дружбы народов, кафедра аллергологии и иммунологии ФПК; Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, заведующая лабораторией патогенеза и методов лечения инфекционных заболеваний, Москва, Россия

**Гариб Фируз Юсупович** – доктор медицинских наук, профессор, Российская медицинская академия последипломного образования, кафедра иммунологии; Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, биологический факультет, кафедра иммунологии; Первый МГМУ имени С.М. Сеченова, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Москва, Россия

**Глушков Андрей Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор, директор Института экологии человека Федерального исследовательского Центра угля и углехимии СО РАН, Кемерово, Россия

**Гущин Игорь Сергеевич** – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, академик РАН, заведующий отделом № 80 клинической иммунологии и аллергологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия

**Детгерева Марина Васильевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неонатологии Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

**Зурочка Александр Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор, Институт иммунологии и физиологии УРО РАН, лаборатория иммунологии воспаления, ведущий научный сотрудник, Челябинск, Россия

**Карамов Эдуард Владимирович** – доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией иммунохимии ФНИЦ эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва, Россия

**Колесникова Наталья Владиславовна** – доктор биологических наук, профессор, Кубанский государственный медицинский университет, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Краснодар, Россия

**Нестерова Ирина Вадимовна** – доктор медицинских наук, профессор, Российский университет дружбы народов, кафедра аллергологии и иммунологии ФПК; Институт иммунофизиологии, Москва, Россия

**Раев Михаил Борисович** – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории экологической иммунологии, Институт экологии и генетики микроорганизмов УРО РАН, Пермь, Россия

**Румянцев Александр Григорьевич** – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, президент Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, Москва, Россия

**Свищик Оксана Анатольевна** – доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, директор НИИ вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова, Москва, Россия

**Селишвили Реваз Исмаилович** – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, академик Академии наук Грузии, заведующий кафедрой аллергологии и иммунологии Российского университета дружбы народов, директор Института иммунофизиологии, Москва, Россия

**Сизякина Людмила Петровна** – доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ клинической иммунологии Ростовского государственного медицинского университета Минздрава России, заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Ростовского государственного медицинского университета, Ростов-на-Дону, Россия

**Топтыгина Анна Павловна** – доктор медицинских наук, НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, заведующая лабораторией цитокинов, ведущий научный сотрудник, Москва, Россия

**Тузанкина Ирина Александровна** – доктор медицинских наук, профессор, Институт иммунологии и физиологии УРО РАН, главный научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления; главный детский иммунолог-аллерголог Минздрава Свердловской области; руководитель регионального Центра клинической иммунологии, Екатеринбург, Россия

**Тутьяня Алексей Викторович** – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией госпитальных инфекций и эпидемиологического анализа, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

**Чекнёв Сергей Борисович** – доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе ФНИЦ эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи Минздрава РФ, заведующий лабораторией межклеточных взаимодействий, Москва, Россия

**Черешнева Маргарита Владимировна** – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Института иммунологии и физиологии УРО РАН, Екатеринбург, Россия

**Ширинский Валерий Степанович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией клинической иммунофармакологии НИИ фундаментальной и клинической иммунологии Сибирского отделения РАН, Новосибирск, Россия

**Шагаль Константин Владимирович** – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией экологической иммунологии Института экологии и генетики микроорганизмов, профессор кафедры иммунологии Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия

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 05.09.2024 г. Формат 60 x 90 1/8. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 22,25. Тираж 2000 экз. (1-й завод – 1000 экз.)

Напечатано в ООО «Цифровая фабрика «Быстрый Цвет».

197022, Санкт-Петербург, наб. реки Карповки, 5, корп. 16, Литер А, пом.1-Н, 101.

Тел.: (812) 644-40-44.

**«Российский иммунологический журнал» входит в «Перечень российских рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК РФ, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук», а также в базу Russian Science Citation Index (RSCI), полностью интегрированную с платформой Web of Science**

RUSSIAN SOCIETY OF IMMUNOLOGY  
(RSI)

---

**RUSSIAN  
JOURNAL OF IMMUNOLOGY**

**ROSSIYSKIY  
IMMUNOLOGICHESKIY  
ZHURNAL**

April-June

**2025, volume 28**

**No. 2**

---

Published since 1996

### Editor-in-chief

**Valery A. Chereshnev** – PhD, MD (Medicine), Professor, RAS Full Member, Institute of Immunology and Physiology, Scientific Adviser, Yekaterinburg, Russian Federation; President of Russian Immunology Society  
Deputy editor-in-chief

### Deputy Editor-in-Chief

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

**Ivan G. Kozlov** – PhD, MD (Medicine), Professor, Chief, Laboratory of Experimental and Clinical Pharmacology, Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

### Editorial board

**Marie C. Bene** – Professor, Chief of Service d'Hématologie Biologique, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, Nantes, France

**Gennady A. Bocharov** – Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Leading Researcher, Marchuk Institute of Numerical Mathematics of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

**Ludmila V. Gankovskaya** – MD, PhD, Prof., Head of the Immunology Department, Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russian Federation

**Irina Grigорова** – PhD, Assistant Professor, Department of Microbiology and Immunology, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, United States

**Zaira G. Kadagidze** – MD, PhD, Prof., Head of the Laboratory of Clinical Immunology of Tumors, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation

**Alexander V. Karaulov** – MD, PhD, Prof., Full Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Clinical Immunology and Allergology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

**Sergei V. Khaidukov** – Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

**Musa R. Khaltov** – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, State Scientific Center "Institute of Immunology", FMBA of Russia, Moscow, 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

**Andrey A. Kruglov** – PhD, Chief, Laboratory of Chronic Inflammation, German Rheumatism Research Center (DRFZ), Berlin, Germany

**Dmitry V. Kuprash** – PhD, Professor, RAS Corresponding Member, Department of Immunology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

**Mariya A. Lagarkova** – PhD, Professor of Lomonosov Moscow State University, RAS Corresponding Member, Chief, Laboratory of Cellular Biology, Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

**Irina V. Lyadova** – PhD, MD, Professor, Central Institute of Tuberculosis, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation

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

**Georgiy A. Nevinsky** – Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, SB RAS, Novosibirsk, Russian Federation

**Rem V. Petrov** – State Research Center Institute of Immunology FMBA, Moscow, Russian Federation

**Alexander Poltorak** – Professor, Graduate Program in Immunology, Tufts University Sackler School of Biomedical Sciences, Boston, USA, Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russian Federation

**Andrey P. Prodeus** – PhD, MD (Medicine), Professor, Head of Department of Immunology and Rheumatology, National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Moscow, Russian Federation

**Alexander Rudensky** – Howard Hughes Medical Institute, Chevy Chase, United States

**Michael Sela** – Professor, Weizmann Institute of Science Israel, Rehovot, Israel

**Serguei V. Sennikov** – Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

**Herbert Schwarz** – Yong Loo Lin School of Medicine, Singapore City, Singapore

**Andrey S. Simbirtsev** – PhD, MD (Medicine), Professor, RAS Corresponding Member, St. Petersburg Institute of Pure Biochemicals, Head Researcher, St. Petersburg, Russian Federation

**Nataliya Yu. Sotnikova** – MD, PhD, Prof., Ivanovo State Medical Academy, Head of the Department of Scientific and Practical Clinical Immunology, Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood (Ivanovo, Russia) Russian Federation

**Hannes Stockinger** – Medizinische Universität Wien, Zentrum für Pathophysiologie, Infektiologie und Immunologie, Vienna, Austria

### Editorial Council

**Irina P. Balmasova** – MD, PhD, Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

**Sergey B. Cheknyov** – PhD, MD (Medicine), N.F. Gamaleya Federal Center of Epidemiology and Microbiology, Deputy Director on Science, Head of the Laboratory of Cellular Interactions, Moscow, Russian Federation

**Margarita V. Chereshneva** – Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

**Firuz Yu. Garib** – MD, PhD, Professor, Department of Immunology, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

**Andrey N. Glushkov** – MD, PhD, Professor, Director of Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry of SB RAS, Kemerovo, Russian Federation

**Igor S. Gushchin** – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Natural Sciences, Head of the Department of Clinical Immunology and Allergology №80, State Scientific Center "Institute of Immunology", FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation

**Marina V. Degtyareva** – MD, PhD, Professor, Department of Neonatology, chief, Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russian Federation

**Edward V. Karamov** – PhD, Professor, Head of the Laboratory of Immunochimistry, N. F. Gamaleya Institute of Epidemiology and Microbiology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation

**Nataliya V. Kolesnikova** – PhD, Professor, Department of Clinical Immunology and Allergology, Kuban State Medical Academy, Krasnodar, Russian Federation

**Irina V. Nesterova** – MD, PhD, Professor, Department of Allergy and Immunology, RUDN University, Moscow, Russian Federation

**Mikhail B. Rayev** – PhD, Professor, Leading Researcher, Laboratory of Ecological Immunology, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Perm, Russian Federation

**Alexander G. Rummyantsev** – PhD, MD (Medicine), Professor, RAS Full Member, President of National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Moscow, Russian Federation

**Revaz I. Sepiashvili** – MD, PhD, Prof., Academician of the Georgian National Academy of Sciences, Head of the Department of Allergology and Immunology, Peoples' Friendship University of Russia, Head of the Institute of Immunophysiology (Moscow, Russia) Russian Federation

**Ludmila P. Sizyakina** – MD, PhD, Professor, Head of the Institute of Clinical Immunology, Rostov State Medical University, Head of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Faculty of Postgraduate Professional Training of Physicians, Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia) Russian Federation

**Valeriy S. Shirinskii** – PhD, MD (Medicine), Professor, Chief, Laboratory of Clinical Pharmacology, Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

**Konstantin V. Shmagel** – Doctor of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Ecological Immunology, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Professor, Department of Immunology, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm, Russian Federation

**Oksana A. Svitch** – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, I.I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera RAMS, Moscow, Russian Federation

**Anna P. Toptygina** – MD, PhD, Professor, Chief, Laboratory of Cytokines, Gabrichevsky Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

**Aleksey V. Tutelyan** – PhD, MD (Medicine), Professor, RAS Corresponding Member, Chief, Laboratory for Hospital Infections and Epidemiological Analysis, Central Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation

**Irina A. Tuzankina** – MD, PhD, Prof., General Secretary of the Russian Society of Immunologists and Ural Society of Immunologists, Allergists and Immunorehabilitologists, Chief Researcher, Laboratory of Inflammation Immunology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Head of the Regional Center for Clinical Immunology, Children Regional Hospital, Chief Immunologist of the Sverdlovsk Region and Ural Federal District, Yekaterinburg, Russian Federation

**Alexander V. Zurochka** – MD, PhD, Professor, Leading Researcher, Laboratory of Inflammation, Institute of Immunology and Physiology, Chelyabinsk Russian Federation

### Managing Editors:

Anna Rizopulu, PhD (Biology) (Moscow)

Natalia Rakitianskaia, (St. Petersburg)

E-mail: rusimmun@gmail.com

### Translation editor:

Dmitrii V. Isakov, PhD (Medicine) (St. Petersburg)

### Online version editorial manager:

Vera S. Erofeeva (St. Petersburg)

**Editorial Office: phone/fax** (812) 233-08-58

### Address for correspondence:

Editorial Office of the "Russian Journal of Immunology"

197101, St.Petersburg, post box 130

**Electronic version:** www.rusimmun.ru

© Russian Journal of Immunology

Journal registered with the Ministry of the Russian Federation for Press, Broadcasting and Mass Media (certificate of registration of mass media PI No. 77-11525 of January 4, 2002)

This material is distributed under

the Creative Commons Attribution 4.0 License.

Chelovek Publishing House

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

E-mail: mail@mirmed.ru

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

Passed for printing 05.09.2024. Print format 60 x 90 1/8. Offset printing.

Printed sheets 22.25. Circulation 2000 copies. (1<sup>st</sup> edition – 1000 copies.)

Print in LLC "Fast Color Digital Factory"

197022, Russian Federation, St. Petersburg, Emb. Karpovka River,

5/16-A, 1-H, 101

Phone: (812) 644-40-44

**According to the decision of the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education of Russia, the Russian Journal of Immunology has been regularly included in the "List of periodical scientific and scientific-technical publications published in the Russian Federation, in which publication of the main results of dissertations for the degree of Doctor of Science is recommended" and included in Russian Science Citation Index (RSCI) database fully integrated with the Web of Science platform**



## СОДЕРЖАНИЕ

### Краткие сообщения

Шуплецова В.В., Хазиахматова О.Г., Малащенко В.В., Борисенко С.Л., Габрелян Н.В., Умарова М.М., Гончаров А.Г., Литвинова Л.С. СОДЕРЖАНИЕ ФАКТОРА РОСТА ТРОМБОЦИТОВ ВВ В ЛИЗАТАХ ТРОМБОЦИТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ ДОНОРСКОЙ КРОВИ .....	171
Пашкина Е.А., Быкова М.В., Бершвили М.Т., Круглеева О.Л. УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ CD44 НА РАЗЛИЧНЫХ КЛЕТЧНЫХ ЛИНИЯХ ГЕМАТОПОЭТИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ.....	177
Актанова А.А., Боева О.С., Скрибачева Е.О., Скачков И.П., Пронкина Н.В., Меледина И.В., Желтова О.И., Круглеева О.Л., Козлов В.А. АНАЛИЗ СУБПОПУЛЯЦИИ CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> ДУБЛЬ-ПОЗИТИВНЫХ Т-ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ СО ВТОРИЧНЫМИ ИММУНОДЕФИЦИТАМИ .....	181
Валикова О.В., Здор В.В., Тихонов Я.Н., Борода А.В. ГОРМОНПРОДУЦИРУЮЩАЯ РОЛЬ ТУЧНЫХ КЛЕТОК В РЕПРОДУКТИВНЫХ ПРОЦЕССАХ – МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ? .....	189
Жанабаева Г.У., Ахмеджанова З.И., Мулдабекова К.А. ИММУНОГЛОБУЛИН Е, ЕГО ЗНАЧЕНИЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ДЕРМАТОЗАХ (ПСОРИАЗ И ВИТИЛИГО).....	195
Блинова Е.А., Леонова М.И., Непомнящих В.М., Демина Д.В. ОПРЕДЕЛЕНИЕ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКИХ Th2A-КЛЕТОК В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ.....	201
Мархайчук А.З., Горбунова А.Ю., Гончаров А.Г., Тузанкина И.А. ПЕРСОНИФИЦИРОВАННАЯ ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГОПАТОЛОГИЕЙ В КАЛИНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ .....	207
Пархомчук О.Ю., Фомина Е.Г., Григорьева Е.Е. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СПЕКТРА ЭНДЕМИЧНЫХ ИЗОФОРМ АЛЛЕРГЕНА Bet v 1 НА ТЕРРИТОРИИ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ .....	215
Пугоева Х.Б., Максимова А.В., Татаурщикова Н.С. АЛЛЕРГОКАРТИРОВАНИЕ У ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ И ПАЦИЕНТОВ С ГЕЛЬМИНТОЗАМИ ПО РЕСПУБЛИКЕ ИНГУШЕТИЯ .....	221
Боева О.С., Борисевич В.И., Аббасова В.С., Козлов В.А., Демина Д.В., Пашкина Е.А. ЭКСПРЕССИЯ «НЕКЛАССИЧЕСКИХ» МОЛЕКУЛ ГЛАВНОГО КОМПЛЕКСА ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ И АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ .....	229
Кузнецов В.Д., Козлова Я.И., Соболев А.В., Фролова Е.В., Учваткина А.Е., Филиппова Л.В., Васильева Н.В. НОВЫЙ МАРКЕР ЭОЗИНОФИЛЬНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ .....	235
Загрешенко Д.С., Кухарев Я.В., Климов А.В., Климов В.В., Рахманова М.М., Мусина М.И., Шкатова А.Н., Слэзкин М.И., Хардинова С.А., Пестова В.В., Яковенко И.С., Баркова И.Ю., Раченков К.А. СОДЕРЖАНИЕ ВИТАМИНА D В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И ЦИТОКИНЫ «КОЖНОГО ОКНА» ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ С СОПУТСТВУЮЩИМИ АТОПИЯМИ .....	241
Жужула А.А., Курбатова О.В., Сновская М.А., Фисенко А.П., Петричук С.В., Коноплева Т.Н., Семикина Е.Л. СПЕЦИФИЧЕСКИЕ АНТИНУКЛЕАРНЫЕ АНТИТЕЛА ПРИ РАЗНЫХ ТИПАХ СВЕЧЕНИЯ АНТИНУКЛЕАРНОГО ФАКТОРА НА КЛЕТЧНОЙ ЛИНИИ Нер-2 У ДЕТЕЙ С АУТОИММУННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ.....	247
Александрова Н.В., Зборовская И.А., Александров А.В., Коренская Е.Г., Емельянов Н.И. ОСОБЕННОСТИ ПРОФИЛЯ АУТОАНТИТЕЛ У ЖЕНЩИН С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ И ЭНДОМЕТРИОЗОМ .....	255
Гончаров А.Г., Джикаев А.Х., Лобанова В.В., Козенков И.И., Хайбулин Э.В., Попадьян К.Ю., Гунбин К.В. ТОЧЕЧНЫЕ МУТАЦИИ В МИТОХОНДРИАЛЬНОМ ГЕНОМЕ СКЕЛЕТНОЙ МУСКУЛАТУРЫ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРИТАМИ .....	263
Александров А.В., Шилова Л.Н., Александров В.А., Красильников А.Н., Емельянов Н.И., Алехина И.Ю., Александрова Н.В., Зборовская И.А. ВЛИЯНИЕ ИНФЕКЦИИ <i>HELICOBACTER PYLORI</i> НА МИНЕРАЛЬНУЮ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ .....	271
Альменко М.А., Валиев Р.Ш., Валиев Н.Р., Балобанова Н.П., Колчанова Н.Э., Полибин Р.В., Шепель Р.Н., Липатов В.А., Коломиец В.М. ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ И ИХ СВЯЗЬ С УРОВНЕМ ПРОДУКЦИИ И ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В ФАЗЕ ПРОДОЛЖЕНИЯ .....	279
Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Тетерин Ю.В. АМБИВАЛЕНТНОСТЬ ВЛИЯНИЯ ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫХ ПЕПТИДОВ НА АНТИГЕНПРЕЗЕНТИРУЮЩУЮ СУБПОПУЛЯЦИЮ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ ПРИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ <i>IN VITRO</i> .....	287
Ахмеджанова З.И., Урунова Д.М., Ахмеджанов Р.И. КОРРЕКЦИЯ СОСТОЯНИЯ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ ПРИМЕНЕНИЕМ СПИРУЛИНЫ .....	295
Махмутов Р.Ф., Дубовая А.В., Лихобабина О.А. СПОСОБ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ДЕТЕЙ В ПОСТКОВИДНЫЙ ПЕРИОД.....	299
Садовский И.С., Круглова О.С., Савченко А.А., Собко Е.А., Кастаров Э.В., Демко И.В., Борисов А.Г. ОСОБЕННОСТИ БИОХИМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ .....	307
Найдёнкина С.Н., Ермакова М.К. ЛИХОРАДКА: СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О ЗНАЧЕНИИ В ЭПОХУ COVID-19 И ВЫЯСНЕНИЕ ОТНОШЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ К НЕЙ .....	315
Сафронова Э.А., Рябова Л.В., Зурочка А.В., Добрынина М.А., Праскурничий Е.А. ДИНАМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЦИТОКИНОВ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ, БОЛЕВШИХ РАНЕЕ И НЕ БОЛЕВШИХ COVID-19.....	321
Воронова С.С., Богряя М.М., Вульф М.А., Горбачева А.М., Газатова Н.Д., Кузнецов Г.Л., Литвинова Л.С. МИТОХОНДРИАЛЬНОЕ РАЗОБЩЕНИЕ – НОВЫЙ ЭЛЕМЕНТ В ПАТОГЕНЕЗЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ .....	329
Абянова П.И., Матиевская Н.В., Ключник Е.В. С. <i>DIFFICILE</i> -АССОЦИИРОВАННЫЙ ЭНТЕРОКОЛИТ У РЕБЕНКА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ .....	337
Авторский указатель .....	341
Предметный указатель.....	342

## СОДЕРЖАНИЕ

### Short communications

<i>Shupletsova V.V., Khaziakhmatova O.G., Malashchenko V.V., Borisenko S.L., Gabrelyan N.V., Umarova M.M., Goncharov A.G., Litvinova L.S.</i> <b>CONTENT OF BB PLATELET GROWTH FACTOR IN PLATELET LYSATES OBTAINED FROM DONOR BLOOD</b> .....	171
<i>Pashkina E.A., Bykova M.V., Berishvili M.T., Krugleeva O.L.</i> <b>CD44 EXPRESSION LEVEL ON DIFFERENT CELL LINES OF HEMATOPOIETIC ORIGIN</b> .....	177
<i>Aktanova A.A., Boeva O.S., Skribacheva E.O., Skachkov I.P., Pronkina N.V., Meledina I.V., Zheltova O.I., Krugleeva O.L., Kozlov V.A.</i> <b>ANALYSIS OF CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> DOUBLE-POSITIVE T CELL SUBPOPULATIONS IN THE PATIENTS WITH IMMUNODEFICIENCIES</b> .....	181
<i>Valikova O.V., Zdor V.V., Tikhonov Ya.N., Boroda A.V.</i> <b>HORMONE-PRODUCING ROLE OF MAST CELLS IN REPRODUCTIVE PROCESSES: MYTH OR REALITY?</b> .....	189
<i>Zhanabaeva G.U., Akhmedzhanova Z.I., Muldabekova K.A.</i> <b>IMMUNOGLOBULIN E AND ITS SIGNIFICANCE IN CHRONIC DERMATOSES (PSORIASIS AND VITILIGO)</b> .....	195
<i>Blinova E.A., Leonova M.I., Nepomnyaschikh V.M., Demina D.V.</i> <b>DETECTION OF ALLERGEN-SPECIFIC Th2A-CELLS IN PERIPHERAL BLOOD OF PATIENTS WITH ALLERGIC DISEASES</b> .....	201
<i>Marhaichuk A.Z., Gorbunova A.Yu., Goncharov A.G., Tuzankina I.A.</i> <b>PERSONALIZED DIAGNOSTICS AND THERAPY OF CHILDREN WITH ALLERGOPATHOLOGY IN THE KALININGRAD REGION</b> .....	207
<i>Parkhomchuk O.Yu., Fomina E.G., Grigorieva E.E.</i> <b>EVALUATION OF ENDEMIC Bet v 1 ALLERGEN SPECTRUM AT THE TERRITORY OF THE REPUBLIC OF BELARUS</b> .....	215
<i>Pugoeva Kh.B., Maksimova A.V., Tataurschikova N.S.</i> <b>ALLERGY MAPPING IN IMMUNOCOMPROMISED PATIENTS AND PATIENTS WITH HELMINTHIASIS IN THE REPUBLIC OF INGUSHETIA</b> .....	221
<i>Boeva O.S., Borisevich V.I., Abbasova V.S., Kozlov V.A., Demina D.V., Pashkina E.A.</i> <b>EXPRESSION OF "NON-CLASSICAL" MHC MOLECULES IN BRONCHIAL ASTHMA AND ATOPIC DERMATITIS</b> .....	229
<i>Kuznetsov V.D., Kozlova Ya.I., Sobolev A.V., Frolova E.V., Uchevatkina A.E., Filippova L.V., Vasilieva N.V.</i> <b>A NEW MARKER OF EOSINOPHILIC INFLAMMATION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE</b> .....	235
<i>Zagreshenko D.S., Kukharev Ya.V., Klimov A.V., Klimov V.V., Rakhmanova M.M., Musina M.I., Shkatova A.N., Slezkin M.I., Khardikova S.A., Pestova V.V., Yakovenko I.S., Barkova I.Yu., Rachenkov K.A.</i> <b>VITAMIN D IN BLOOD SERUM AND "SKIN WINDOW" CYTOKINES IN ATOPIC DERMATITIS WITH CONCOMITANT ATOPIES</b> .....	241
<i>Zhuzhula A.A., Kurbatova O.V., Snovskaya M.A., Fisenko A.P., Petrichuk S.V., Konopleva T.N., Semikina E.L.</i> <b>SPECIFIC ANTINUCLEAR ANTIBODIES IN DIFFERENT FLUORESCENCE PATTERNS OF ANTINUCLEAR FACTOR ON THE Hep-2 CELL LINE IN CHILDREN WITH AUTOIMMUNE DISEASES</b> .....	247
<i>Aleksandrova N.V., Zborovskaya I.A., Aleksandrov A.V., Korenskaya E.G., Emelyanov N.I.</i> <b>FEATURES OF THE AUTOANTIBODY PROFILE IN WOMEN WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND ENDOMETRIOSIS</b> .....	255
<i>Goncharov A.G., Dzhigkaev A.Kh., Lobanova V.V., Kozenkov I.I., Khaibulin E.V., Popadin K.Yu., Gunbin K.V.</i> <b>POINT MUTATIONS IN THE MITOCHONDRIAL GENOME OF SKELETAL MUSCLE IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS</b> .....	263
<i>Aleksandrov A.V., Shilova L.N., Aleksandrov V.A., Krasilnikov A.N., Emelyanov N.I., Alekhina I.Yu., Aleksandrova N.V., Zborovskaya I.A.</i> <b>EFFECT OF HELICOBACTER PYLORI INFECTION ON BONE MINERAL DENSITY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS</b> .....	271
<i>Alymenko M.A., Valiyev R.Sh., Valiyev N.R., Balobanova N.P., Kolchanova N.E., Polibin R.V., Shepel R.N., Lipatov V.A., Kolomiets V.M.</i> <b>POLYMORPHISMS OF CYTOKINE GENES AND THEIR CORRELATIONS WITH EFFICIENCY OF CONTINUOUS TREATMENT IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS</b> .....	279
<i>Nesterova I.V., Chudilova G.A., Teterin Yu.V.</i> <b>AMBIVALENT IN VITRO EFFECT OF IMMUNOREGULATORY PEPTIDES ON ANTIGEN-PRESENTING SUBSETS OF NEUTROPHIL GRANULOCYTES IN PURULENT INFLAMMATORY DISEASES</b> .....	287
<i>Akhmedzhanova Z.I., Urunova D.M., Akhmedzhanov R.I.</i> <b>CORRECTION OF THE CONDITION IN HIV-INFECTED PATIENTS WITH SPIRULINA</b> .....	295
<i>Makhmutov R.F., Dubovaya A.V., Likhobabina O.A.</i> <b>AN APPROACH TO COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF THE POST-COVID QUALITY OF LIFE IN THE CHILDREN</b> .....	299
<i>Sadowski I.S., Kruglova O.S., Savchenko A.A., Sobko E.A., Kasparov E.V., Demko I.V., Borisov A.G.</i> <b>FEATURES OF CLINICAL BLOOD BIOCHEMISTRY IN PATIENTS WHO HAVE SUFFERED A NEW CORONAVIRUS INFECTION</b> .....	307
<i>Naydenkina S.N., Ermakova M.K.</i> <b>FEVER: CURRENT VIEW ON ITS SIGNIFICANCE IN THE COVID-19 ERA, AND THE PEOPLE'S ATTITUDE TO THIS SYMPTOM</b> .....	315
<i>Safronova E.A., Ryabova L.V., Zurochka A.V., Dobrynina M.A., Praskurnichiy E.A.</i> <b>DYNAMIC EVALUATION OF PERIPHERAL BLOOD CYTOKINES IN FORMER COVID-19 PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME</b> .....	321
<i>Voronova S.S., Bograya M.M., Vulf M.A., Gorbacheva A.M., Gazatova N.D., Kuznetsov G.L., Litvinova L.S.</i> <b>MITOCHONDRIAL UNCOUPLING, A NEW ELEMENT IN PATHOGENESIS OF METABOLIC SYNDROME: A PILOT STUDY</b> .....	329
<i>Abianova P.I., Matiyenskaya N.V., Klyuchnik E.V.</i> <b>C. DIFFICILE-ASSOCIATED ENTEROCOLITIS IN A CHILD: CLINICAL CASE</b> .....	337
<b>Author index</b> .....	341
<b>Subject index</b> .....	342

## **СОДЕРЖАНИЕ ФАКТОРА РОСТА ТРОМБОЦИТОВ ВВ В ЛИЗАТАХ ТРОМБОЦИТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ ДОНОРСКОЙ КРОВИ**

**Шуплецова В.В.<sup>1</sup>, Хазиахматова О.Г.<sup>1</sup>, Малащенко В.В.<sup>1</sup>,  
Борисенко С.Л.<sup>2</sup>, Габрелян Н.В.<sup>1</sup>, Умарова М.М.<sup>1</sup>, Гончаров А.Г.<sup>1</sup>,  
Литвинова Л.С.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ «Станция переливания крови Калининградской области» Министерства здравоохранения Калининградской области, г. Калининград, Россия

**Резюме.** Клеточная терапия является одним из основных методологических подходов регенеративной медицины. Ее эффективность определяется применением клеточных культур, содержащих максимально большое количество жизнеспособных клеток. Немаловажную роль в этом процессе играют факторы роста, обеспечивающие пролиферацию и дифференцировку клеток. В качестве факторов роста могут быть использованы как рекомбинантные белки, так и белки, содержащиеся в различных биологических жидкостях. Одним из перспективных источников факторов роста являются безъядерные форменные элементы крови – тромбоциты. Помимо основной функции – участия в гемостазе, в альфа-гранулах тромбоцитов содержится ряд уникальных биологических молекул/медиаторов, участвующих в реакциях иммунной системы, механизмах воспаления и регенерации. Основными семействами факторов роста, присутствующими в тромбоцитах, являются: тромбоцитарные факторы роста (PDGF), трансформирующие факторы роста (TGF-β), факторы роста эндотелия сосудов (VEGF), факторы роста эпителия (EGF), факторы роста фибробластов (FGF), инсулиноподобные факторы роста (IGF). Семейство факторов PDGF включает в себя несколько подтипов: PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB, PDGF-CC, PDGF-DD. PDGF-BB обладает высокой ангиогенной, хемотаксической и митогенной активностью, принимает участие в пролиферации и миграции интерстициальных клеток различных органов, пролиферации гладкомышечных клеток дыхательных путей, развитии сосудов головного мозга и почечных клубочков. Целью исследования было изучить содержание фактора PDGF-BB в лизатах тромбоцитов, полученных у здоровых доноров. Лизат тромбоцитов представляет собой сложный коктейль, содержащий множество ростовых факторов, цитокинов, хемокинов. Концентрация каждого из них в продукте, получаемом из тромбоконцен-

---

**Адрес для переписки:**

Шуплецова Валерия Владимировна  
ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет  
имени Иммануила Канта»  
236010, Россия, г. Калининград, пр. Победы, 189, кв. 15.  
Тел.: 8 (911) 451-59-08.  
E-mail: vshupletsova@mail.ru

**Address for correspondence:**

Valeria V. Shupletsova  
Immanuel Kant Baltic Federal University  
189 Pobedy Ave, Apt 15  
Kaliningrad  
236010 Russian Federation  
Phone: +7 (911) 451-59-08.  
E-mail: vshupletsova@mail.ru

---

**Образец цитирования:**

В.В. Шуплецова, О.Г. Хазиахматова, В.В. Малащенко,  
С.Л. Борисенко, Н.В. Габрелян, М.М. Умарова,  
А.Г. Гончаров, Л.С. Литвинова «Содержание фактора  
роста тромбоцитов ВВ в лизатах тромбоцитов,  
полученных из донорской крови» // Российский  
иммунологический журнал, 2025. Т. 28, № 2. С. 171-176.  
doi: 10.46235/1028-7221-17025-COB

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

**For citation:**

V.V. Shupletsova, O.G. Khaziakhmatova, V.V. Malashchenko,  
S.L. Borisenko, N.V. Gabrelyan, M.M. Umarova,  
A.G. Goncharov, L.S. Litvinova "Content of BB platelet  
growth factor in platelet lysates obtained from donor blood",  
Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii  
Zhurnal, 2025, Vol. 28, no. 2, pp. 171-176.  
doi: 10.46235/1028-7221-17025-COB

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

DOI: 10.46235/1028-7221-17025-COB

трата у каждого донора, различна, и, по-видимому, зависит от возраста, пола, группы крови и других индивидуальных отличий. При выборе ростовой добавки к культуре клеток, клеточный биолог призван ориентироваться на высокое содержание того трофического фактора, который наиболее точно соответствует задачам эксперимента. Применение рекомбинантных добавок в культуральную среду оправдано точным дозированием компонентов, однако использование естественных источников, возможно, более предпочтительно за счет наличия в них широкого спектра ростовых факторов, необходимых для получения высококлеточных жизнеспособных культур. Согласно результатам нашего исследования, для получения жизнеспособных фибробластов, эндотелиоцитов, мезенхимальных мультипотентных стволовых клеток наиболее оптимальной является ростовая добавка, полученная из лизата тромбоцитов женщин-доноров В $\alpha$  (III) и мужчин-доноров А $\beta$  (II) группы крови, содержащих наиболее высокую концентрацию PDGF-BB.

*Ключевые слова:* донорская кровь, тромбоциты, лизат тромбоцитов, культуральные среды, факторы роста, проточная флуориметрия

## CONTENT OF BB PLATELET GROWTH FACTOR IN PLATELET LYSATES OBTAINED FROM DONOR BLOOD

Shupletsova V.V.<sup>a</sup>, Khaziakhmatova O.G.<sup>a</sup>, Malashchenko V.V.<sup>a</sup>,  
Borisenko S.L.<sup>b</sup>, Gabrelyan N.V.<sup>a</sup>, Umarova M.M.<sup>a</sup>, Goncharov A.G.<sup>a</sup>,  
Litvinova L.S.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

<sup>b</sup> Blood Transfusion Station of the Kaliningrad Region, Kaliningrad, Russian Federation

**Abstract.** Cell therapy is among the main methodological approaches in regenerative medicine. Its effectiveness is determined by the use of cell cultures containing the largest available number of viable cells. An important role in this process is played by growth factors that ensure cell proliferation and differentiation. Both recombinant proteins and native proteins from various biological fluids may be used as growth factors. Blood platelets, being anucleate cells, are a promising source of growth factors. Along with their main blood clotting function, the platelet contain a number of unique biological molecules in alpha granules, i.e., mediators involved in immune response, inflammation and regeneration processes. The major families of growth factors present in platelets are: platelet-derived growth factors (PDGF), transforming growth factors (TGF- $\beta$ ), vascular endothelial growth factors (VEGF), epithelial growth factors (EGF), fibroblast growth factors (FGF), insulin-like growth factors (IGFs). The PDGF family includes several subtypes: PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB, PDGF-CC, PDGF-DD. PDGF-BB has high angiogenic, chemotactic and mitogenic activity. It takes part in the proliferation and migration of interstitial cells in various organs, proliferation of smooth muscle cells in respiratory tract, development of cerebral vessels and renal glomeruli. The aim of our study was to examine the content of PDGF-BB factor in platelet lysates obtained from healthy donors. Platelet lysate is a complex cocktail containing many growth factors, cytokines, and chemokines. The concentration of specific factors in final product obtained from platelet concentrate is different for each donor, and, apparently, depends on age, gender, blood type and other individual differences. When choosing a growth additive for a cell culture, the cell biologist should be focused on high content of the trophic factor that most closely matches the goals of the given experiment. The use of recombinant additives in the culture medium is justified by precise dosage of these components. However, the use of natural sources may be more preferable, due to presence of different growth factors required for *in vitro* expansion of highly cellular viable cultures. According to our results, the optimal additive for obtaining viable fibroblasts, endothelial cells, mesenchymal multipotent stem cells is a growth-inducing product obtained from platelet lysate of female donors of В $\alpha$  (III) group, and male donors of А $\beta$  (II) blood groups which contain the highest concentration of PDGF-BB.

*Keywords:* donor blood, platelets, platelet lysate, culture media, growth factors, flow fluorimetry



Исследование выполнено при поддержке программы «Приоритет – 2030» (690-Л-24) ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта».

## Введение

Одним из основных инструментов регенеративной медицины являются клеточные культуры [2]. С каждым годом они находят все более широкое применение как экспериментальные модели для скрининга лекарственных веществ, так и непосредственно в качестве средства персонализированной терапии клетками. Соответственно, перед специалистами в области клеточных технологий и регенеративной медицины ставятся задачи получения жизнеспособных, функционально активных и хорошо воспроизводимых клеточных линий. Кроме того, одной из основных характеристик качества клеточной культуры является количество живых клеток в единице объема среды, поскольку именно от этого параметра зависит эффективность клеточных вакцин. Высокая «клеточность» достигается за счет ряда факторов, таких как качество взятия первичного материала, выполнение манипуляций с соблюдением асептики и профилактика контаминаций методами антисептики. Важнейшим методологическим подходом к получению качественных клеточных культур является применение питательной среды, соответствующей клеточному составу культуры и задачам эксперимента [15]. В настоящее время на рынке биомедицинских товаров имеется достаточно большой выбор естественных и синтетических сред для культивирования клеток. Они различаются по солевому составу, наличием или отсутствием сыворотки человека или животных и другим компонентам [3]. Важнейшей характеристикой таких сред является наличие так называемых факторов роста, которые призваны стимулировать рост и дифференцировку той или иной клеточной линии [12]. В качестве факторов роста могут быть использованы как рекомбинантные белки, так и белки, содержащиеся в различных биологических жидкостях. К естественным источникам факторов роста можно отнести сыворотку, плазму и другие компоненты крови человека или животных. Их использование имеет некоторые ограничения, например, потенциальная вероятность бактериальной или вирусной контаминации клеточной культуры. Этот недостаток преодолевается исследованием исходного (донорского) материала на наличие антител к основным инфекциям и добавлением в культуру антибиотиков и антимикотиков. Одним из перспективных источников факторов роста являются безъядерные форменные элементы крови – тромбоциты. Помимо основной функции – участия в гемостазе, в альфа-гранулах тромбоцитов содержится ряд уникальных биологических молекул/медиаторов,

участвующих в реакциях иммунной системы, механизмах воспаления и регенерации. Основными семействами факторов роста, присутствующими в тромбоцитах, являются: тромбоцитарные факторы роста (PDGF), трансформирующие факторы роста (TGF- $\beta$ ), факторы роста эндотелия сосудов (VEGF), факторы роста эпителия (EGF), факторы роста фибробластов (FGF), инсулиноподобные факторы роста (IGF) [4]. Семейство факторов PDGF включает в себя несколько подтипов: PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB, PDGF-CC, PDGF-DD [7]. В целом, физиологические функции всех членов семейства PDGF направлены на ангиогенез, регенерацию ран и эмбриональное развитие и др. Однако клетки-мишени для отдельных изомеров факторов и, соответственно, физиологические эффекты несколько отличаются друг от друга [11]. Рецепторы для PDGF-BB ( $\alpha$ -PDGF и  $\beta$ -PDGF) экспрессируются на эндотелиальных клетках сосудов, мезенхимальных стволовых клетках печени, почек, сердца, мозга, сухожилий, мышц. Специфичным для PDGF-BB выступает широко распространенный в тканях человека  $\beta$ -PDGF-рецептор. Его активация запускает ряд сигнальных путей (PI3K, MAPK, PLC $\gamma$ , JAK), которые регулируют рост и пролиферацию клеток, метаболизм клеток, вступление в апоптоз. Обладая высокой ангиогенной, хемотаксической и митогенной активностью, PDGF-BB принимает участие в пролиферации и миграции интерстициальных клеток различных органов, пролиферации гладкомышечных клеток дыхательных путей, развитии сосудов головного мозга и почечных клубочков [3, 10].

Однако, несмотря на большое количество работ, посвященных изучению влияния различных факторов, продуцируемых тромбоцитами, на параметры клеточного гомеостаза в условиях *in vitro* и *in vivo*, на сегодняшний день нет четких данных о количественном содержании членов семейства PDGF, в частности подтипа BB, в лизатах тромбоцитов, полученных от разных групп доноров, в зависимости от пола, группы крови, резус-фактора и др., что и определило **цель настоящего исследования**.

## Материалы и методы

Для решения поставленной цели нами проанализировано на содержание тромбоцитарного фактора роста (PDGF) в лизатах тромбоцитов, выделенных из донорской крови 112 здоровых доноров. Донорский материал получали на ГБУЗ «Станция переливания крови Калининградской области». Все добровольцы состояли на учете как постоянные доноры, которые проходят периодический медицинский осмотр, а перед кроводачей прошли обследование у терапевта. Полученные образцы крови были исследованы на наличие антител к основным инфекциям, был проведен общий и биохимический анализ перифериче-

ской крови. Исследуемая группа включала 64 мужчины и 64 женщины в возрасте от 26 до 45 лет. Кроме того, все добровольцы были разбиты на подгруппы по принадлежности к группам крови и резус-фактору. Полученная донорская кровь (в объеме 450 мл) на станции переливания крови проходила следующие технологические процедуры: центрифугирование с целью получения эритроцитарной массы и плазмы. Осадок в виде тромбо-лейкоцитарной взвеси в объеме 50–80 мл поступал для дальнейшего анализа в Центр иммунологии и клеточных биотехнологий (ЦИКБ) БФУ им. И. Канта. Экспериментальные образцы были стандартизированы по количеству тромбоцитов —  $1 \times 10^8$  тр/мл. Лизат тромбоцитов получали по оригинальной методике, разработанной в ЦИКБ. В серии экспериментов нами была адаптирована и апробирована методика получения лизата тромбоцитов, с определением оптимальных режимов замораживания, размораживания и центрифугирования тромбоцитарного концентрата. Содержание PDGF-BB в тромболизатах, полученных от разных групп доноров, определяли методом проточной флуориметрии с использованием автоматизированной системы анализа белков (Bio-Plex Protein Assay System, Bio-Rad, США) и коммерческой тест-системы (Bio-Plex Pro Human Cytokine 27-plex Assay, Bio-Rad, Hercules, CA, США), в соответствии с протоколом производителя, с использованием программного обеспечения (Bio-Plex Manager, Bio-Rad, США).

#### Статистическая обработка полученных результатов

Анализ совокупности экспериментальных данных, полученных в ходе исследования, проводился с помощью программы по статистической обработке экспериментальных данных SPSS Statistics. Исследование нормальности распределения количественных характеристик проводили с использованием критерия Краскела–Уоллиса. Так как данные соответствовали нормальному распределению, гипотезу о равенстве выборочных средних проверяли с использованием t-критерия Стьюдента (двусторонний, непарный с неравным отклонением) для сравнения групп. Различия считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Ростовой фактор PDGF-BB играет важную роль в рекрутировании периферических клеток и регуляции гематоэнцефалического барьера, а также участвует в заживлении ран. Нарушение сигнального пути PDGF-BB/PDGFR способствуют развитию атеросклероза, пролиферативной диабетической ретинопатии и др. [5]. Кроме того, описано участие патогенных вариантов PDGF-BB в формировании дерматофибросар-

ком, индукции некинезигенной дискинезии и идиопатической кальцификации базальных ганглиев [9, 13, 14]. Препараты на основе рекомбинантного PDGF-BB широко используются для лечения ран и травмированных сухожилий, для регенерации твердых и мягких тканей ротовой полости, в терапии остеопороза [6, 8, 11]. Исследования PDGF-BB, его рецепторов, путей активации и ингибирования пока не раскрыли до конца терапевтический потенциал этой молекулы как минимум он является многоцелевым митогеном, позволяющим быстро наращивать жизнеспособные культуры клеток разного происхождения. Определенным ограничением является различный уровень содержания факторов роста у различных доноров. С одной стороны, этот недостаток можно преодолеть пулированием донорского материала, с другой стороны, можно изначально подбирать группы доноров по содержанию в их материале тех или иных ростовых факторов. Применение такого рода скрининга позволит оптимизировать получение ростовых добавок из донорского материала с точки зрения эффективности и экономики.

В соответствии с поставленной целью, одной из задач являлось получение тромбоконцентрата для последующего лизиса. После получения тромбоконцентрата в объеме от 20–30 мл, в каждом образце проводился подсчет количества тромбоцитов в 1 мл. Полученные результаты были сопоставлены с данными доноров по группе крови, резус-фактору, полу и возрасту. Анализ количества тромбоцитов показал, что содержание тромбоцитов в образцах статистически не различались в изученных группах и находились в диапазоне от  $1,1 \times 10^8$ /мл до  $2,9 \times 10^8$ /мл. Принадлежность доноров к группе по резус-фактору не оказывала влияния на содержание PDGF-BB фактора в лизатах тромбоцитов.

Интересным является тот факт, что количество этого ростового фактора в лизатах тромбоцитов в группах, распределенных по полу и группам крови, значимо различалось (табл. 1).

Так, у женщин-доноров с  $0\alpha\beta$  (I) и A $\beta$  (II) группами крови, регистрировались самые низкие (в сравнении с другими группами исследования) показатели содержания PDGF-BB в лизатах тромбоцитов, тогда как самые высокие значения исследуемого показателя (в сравнении с другими группами исследования) были получены у мужчин с A $\beta$  (II) и женщин с B $\alpha$  (III) группой крови ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Установленный нами факт, демонстрирующий значимые различия в содержании PDGF-BB в лизатах тромбоцитов, полученных от разных групп доноров, требует дальнейшего изучения. Ограничением нашего исследования является относительно малая выборка доноров.



ТАБЛИЦА 1. СОДЕРЖАНИЕ PDGF-BB В ЛИЗАТАХ ТРОМБОЦИТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ОТ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП ДОНОРОВ, М±Σ

TABLE 1. PDGF-BB CONTENT IN PLATELET LYSATES OBTAINED FROM VARIOUS DONOR GROUPS, M±Σ

Группы доноров Donor groups n = 16	Концентрация PDGF-BB, пг/мл PDGF-BB concentration, pg/mL	p
Женщины, 0αβ (I) / Women, 0αβ (I)	6254,2±1030,1	0,0704
Мужчины, 0αβ (I) / Men, 0αβ (I)	7147,1±1583,9	
Женщины, Aβ (II) / Women, Aβ (II)	6243,1±1050,1	0,0031
Мужчины, Aβ (II) / Men, Aβ (II)	9620,9±3792,8	
Женщины, Bα (III) / Women, Bα (III)	10646,1±5665,0	0,0402
Мужчины, Bα (III) / Men, Bα (III)	7343,5±1947,3	
Женщины, ABo (IV) / Women, ABo (IV)	6656,9±2310,1	0,1214
Мужчины, ABo (IV) / Men, ABo (IV)	8527,5±4046,1	

Примечание. p < 0,05 – достоверные различия между содержанием PDGF-BB в лизатах тромбоцитов у мужчин и женщин с одной группой крови.

Note. p < 0.05, significant differences between the content of PDGF-BB in platelet lysates in men and women with the same blood type.

## Заключение

Лизат тромбоцитов представляет собой сложный коктейль, содержащий множество ростовых факторов, цитокинов, хемокинов. Концентрация каждого из них в продукте, получаемом из тромбоконцентрата у каждого донора различна, и, по-видимому, зависит от возраста, пола, группы крови и других индивидуальных отличий. При выборе ростовой добавки к культуре клеток, клеточный биолог призван ориентироваться на высокое содержание того трофического фактора, который наиболее точно соответствует задачам эксперимента. Применение рекомбинантных добавок в культуральную среду оправдано точным

дозированием компонентов, однако использование естественных источников, возможно, более предпочтительно за счет наличия в них широкого спектра ростовых факторов, необходимых для получения высококлеточных жизнеспособных культур. Согласно результатам нашего исследования, для получения жизнеспособных фибробластов, эндотелиоцитов, мезенхимальных мультипотентных стволовых клеток, наиболее оптимальной является ростовая добавка, полученная из лизата тромбоцитов женщин-доноров Bα (III) и мужчин-доноров Aβ (II) группы крови, содержащих наиболее высокую концентрацию PDGF-BB.

## Список литературы / References

1. Василевич Н.И., Честков В.В. Бессывороточные питательные среды: научные, этические и биотехнологические аспекты // Лаборатория и производство, 2019. № 6 (10). С. 64-71. [Vasilevich N.I., Chestkov V.V. Serum-free nutrient media: scientific, ethical and biotechnological aspects. *Laboratoriya i proizvodstvo = Laboratory and Production*, 2019, no. 6 (10), pp. 64-71. (In Russ.)]
2. Ткачук В.А. Регенеративная биомедицина в биологии и медицине // Регенерация органов и тканей, 2023. Т. 1, № 1. С. 7-15. [Tkachuk V.A. Regenerative biomedicine in biology and medicine. *Regeneratsiya organov i tkaney = Regeneration of Organs and Tissues*, 2023, Vol. 1, no. 1, pp. 7-15. (In Russ.)]
3. Ai J.Y., Liu C.F., Zhang W., Rao G.W. Current status of drugs targeting PDGF/PDGFR. *Drug Discov. Today*, 2024, Vol. 29, no. 7, 103989. doi: 10.1016/j.drudis.2024.103989.
4. Burnouf T., Chou M.L., Lundy D.J., Chuang E.Y., Tseng C.L., Goubran H. Expanding applications of allogeneic platelets, platelet lysates, and platelet extracellular vesicles in cell therapy, regenerative medicine, and targeted drug delivery. *J. Biomed. Sci.*, 2023, Vol. 30, no. 1, 79. doi: 10.1186/s12929-023-00972-w.
5. Cao Z., Liu Y., Wang Y., Leng P. Research progress on the role of PDGF/PDGFR in type 2 diabetes. *Biomed. Pharmacother.*, 2023, Vol. 164, 114983. doi: 10.1016/j.biopha.2023.114983.
6. Chen M., Chang C., Levian B., Woodley D.T., Li W. Why are there so few FDA-approved therapeutics for wound healing? *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, Vol. 24, no. 20, 15109. doi: 10.3390/ijms242015109.
7. Fredriksson L., Li H., Eriksson U. The PDGF family: four gene products form five dimeric isoforms. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2004, Vol. 15, no. 4, pp. 197-204.
8. Galarraga-Vinueza M.E., Barootchi S., Nevins M.L., Nevins M., Miron R.J., Tavelli L. Twenty-five years of recombinant human growth factors rhPDGF-BB and rhBMP-2 in oral hard and soft tissue regeneration. *Periodontol.* 2000, 2024, Vol. 94, no. 1, pp. 483-509.

9. Jahanseir K., Xing D., Greipp P.T., Sukov W.R., Keeney G.L., Howitt B.E., Schoolmeester J.K. PDGFB Rearrangements in dermatofibrosarcoma protuberans of the vulva: a study of 11 cases including myxoid and fibrosarcomatous variants. *Int. J. Gynecol. Pathol.*, 2018, Vol. 37, no. 6, pp. 537-546.
10. Mihaylova Z., Tsikandelova R., Sanimirov P., Gateva N., Mitev V., Ishkitiev N. Role of PDGF-BB in proliferation, differentiation and maintaining stem cell properties of PDL cells *in vitro*. *Arch. Oral Biol.*, 2018, Vol. 85, pp. 1-9.
11. Patenall B.L., Carter K.A., Ramsey M.R. Kick-starting wound healing: a review of pro-healing drugs. *Int. J. Mol. Sci.*, 2024, Vol. 25, no. 2, 1304. doi: 10.3390/ijms25021304.
12. Price P.J. Best practices for media selection for mammalian cells. *In vitro Cell. Dev. Biol. Anim.*, 2017, Vol. 53, no. 8, pp. 673-681.
13. Sekine S.I., Kaneko M., Tanaka M., Ninomiya Y., Kurita H., Inden M., Yamada M., Hayashi Y., Inuzuka T., Mitsui J., Ishiura H., Iwata A., Fujigasaki H., Tamaki H., Tamaki R., Kito S., Taguchi Y., Tanaka K., Atsuta N., Sobue G., Kondo T., Inoue H., Tsuji S., Hozumi I. Functional evaluation of PDGFB-variants in idiopathic basal ganglia calcification, using patient-derived iPS cells. *Sci. Rep.*, 2019, Vol. 9, no. 1, 5698. doi: 10.1038/s41598-019-42115-y.
14. Wang C., Ma X., Xu X., Huang B., Sun H., Li L., Zhang M., Liu J.Y. A PDGFB mutation causes paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia with brain calcification. *Mov. Disord.*, 2017, Vol. 32, no. 7, pp. 1104-1106.
15. Yao T., Asayama Y. Animal-cell culture media: History, characteristics, and current issues. *Reprod. Med. Biol.*, 2017, Vol. 16, no. 2, pp. 99-117.

**Авторы:**

**Шуплецова В.В.** — к.б.н., старший научный сотрудник Центра иммунологии и клеточных биотехнологий ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград, Россия

**Хазиахматова О.Г.** — к.б.н., старший научный сотрудник Центра иммунологии и клеточных биотехнологий ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград, Россия

**Малашченко В.В.** — к.б.н., научный сотрудник Центра иммунологии и клеточных биотехнологий ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград, Россия

**Борисенко С.Л.** — инженер-программист ГБУЗ «Станция переливания крови Калининградской области» Министерства здравоохранения Калининградской области, г. Калининград, Россия

**Габрелян Н.В.** — магистрант ОНК «Институт медицины и наук о жизни» ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград, Россия

**Умарова М.М.** — магистрант ОНК «Институт медицины и наук о жизни» ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград, Россия

**Гончаров А.Г.** — к.м.н., старший научный сотрудник Центра иммунологии и клеточных биотехнологий ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград, Россия

**Литвинова Л.С.** — д.м.н., директор Центра иммунологии и клеточных биотехнологий ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград, Россия

**Authors:**

**Shupletsova V.V.**, PhD (Biology), Senior Research Associate, Center for Immunology and Cellular Biotechnologies, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

**Khaziakhmatova O.G.**, PhD (Biology), Senior Research Associate, Center for Immunology and Cellular Biotechnologies, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

**Malashchenko V.V.**, PhD (Biology), Research Associate, Center for Immunology and Cellular Biotechnologies, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

**Borisenko S.L.**, Software Engineer, Blood Transfusion Station of the Kaliningrad Region, Kaliningrad, Russian Federation

**Gabrelyan N.V.**, Master's Student, Institute of Medicine and Life Sciences, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

**Umarova M.M.**, Master's Student, Institute of Medicine and Life Sciences, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

**Goncharov A.G.**, PhD (Medicine), Senior Research Associate, Center for Immunology and Cellular Biotechnologies, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

**Litvinova L.S.**, PhD, MD (Medicine), Director, Center for Immunology and Cellular Biotechnologies, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

Поступила 24.07.2024

Принята к печати 06.08.2024

Received 24.07.2024

Accepted 06.08.2024

## УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ CD44 НА РАЗЛИЧНЫХ КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЯХ ГЕМАТОПОЭТИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Пашкина Е.А.<sup>1,2</sup>, Быкова М.В.<sup>1</sup>, Беришвили М.Т.<sup>2</sup>, Круглеева О.Л.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»,  
г. Новосибирск, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения  
РФ, г. Новосибирск, Россия

**Резюме.** CD44 – это рецептор гиалуроновой кислоты, поверхностная молекула на многих клетках организма, необходимая для осуществления таких процессов, как адгезия и миграция клеток. Исходя из указанных функций, данная молекула также играет важную роль в различных аспектах опухолевого роста, метастазирования и инвазивных процессах. Высокий уровень экспрессии CD44 был обнаружен на опухолевых клетках пациентов с гемобластозами, кроме того, наблюдается прямая связь между уровнем CD44 и вероятностью рецидива, а также более неблагоприятным прогнозом при большинстве гематологических злокачественных заболеваний. Целью данного исследования было определение уровня экспрессии CD44 на поверхности опухолевых клеток, а именно клеточных линий гематопоэтического происхождения.

Оценка экспрессии CD44 на клетках линий 1301 (Т-клеточная лимфома) и K562 (эритромиелоидный лейкоз) проводилась методом проточной цитометрии.

Было продемонстрировано, что обе клеточные линии способны экспрессировать на своей поверхности молекулу CD44. В случае линии эритромиелоидного лейкоза K562 наблюдался низкий уровень экспрессии данного рецептора, тогда как в случае клеточной линии Т-клеточной лимфомы 1301 подавляющее большинство клеток продемонстрировало высокий уровень экспрессии данной молекулы.

Следовательно, уровень экспрессии данного рецептора на опухолевых клетках в случае онкогематологии может варьировать в широких пределах и различаться у различных клеточных линий гематопоэтического происхождения.

*Ключевые слова:* гемобластоз, гиалуроновая кислота, онкопатология, CD44, таргетная терапия, клеточные линии

---

**Адрес для переписки:**

Пашкина Екатерина Александровна  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт  
фундаментальной и клинической иммунологии»  
630099 Россия, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14.  
Тел.: 8 (923) 190-47-06.  
E-mail: eapashkina@niikim.ru

**Address for correspondence:**

Ekaterina A. Pashkina  
Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology  
14 Yadrintsevskaya St  
Novosibirsk  
630099 Russian Federation  
Phone: +7 (923) 190-47-06.  
E-mail: eapashkina@niikim.ru

---

**Образец цитирования:**

Е.А. Пашкина, М.В. Быкова, М.Т. Беришвили,  
О.Л. Круглеева «Уровень экспрессии CD44 на  
различных клеточных линиях гематопоэтического  
происхождения» // Российский иммунологический  
журнал, 2025, Т. 28, № 2. С. 177-180.  
doi: 10.46235/1028-7221-17053-CEL

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

**For citation:**

E.A. Pashkina, M.V. Bykova, M.T. Berishvili, O.L. Krugleeva  
“CD44 expression level on different cell lines of hematopoietic  
origin”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy  
Immunologicheskiy Zhurnal, 2025, Vol. 28, no. 2, pp. 177-180.  
doi: 10.46235/1028-7221-17053-CEL

© Pashkina E.A. et al., 2025  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License  
DOI: 10.46235/1028-7221-17053-CEL

## CD44 EXPRESSION LEVEL ON DIFFERENT CELL LINES OF HEMATOPOIETIC ORIGIN

Pashkina E.A.<sup>a,b</sup>, Bykova M.V.<sup>a</sup>, Berishvili M.T.<sup>b</sup>, Krugleeva O.L.<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>b</sup> Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

**Abstract.** CD44 is a hyaluronic acid receptor, a surface molecule expressed on many cells in human body that is essential for some processes, such as cell adhesion and migration. Therefore, this molecule also plays an important role in various aspects of tumor growth, metastasis and invasive processes. High levels of CD44 expression have been found on tumor cells from patients with hematological malignancies, and there is a direct link between CD44 levels and the likelihood of relapse, as well as a dismal prognosis in most hematological malignancies. The purpose of this study was to determine the level of CD44 expression on the surface of tumor cells, namely cell lines of hematopoietic origin.

The expression of CD44 on cell lines 1301 (T cell lymphoma) and K562 (erythromyeloid leukemia) was assessed by flow cytometry.

It was demonstrated that the both cell lines are capable of expressing the CD44 molecule on their surface. In the case of erythromyeloid leukemia cell line K562, a low level of expression of this receptor was observed, while in the case of the T cell lymphoma cell line 1301, the vast majority of cells showed high level of CD44 expression.

In general, the level of expression of this receptor on tumor cells in the case of hematological malignancies may be quite variable in different cell lines of hematopoietic origin.

*Keywords:* hemoblastosis, hyaluronic acid, oncopathology, CD44, targeted therapy, cell lines

Выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда в рамках научного проекта РНФ № 23-25-00375.

### Введение

Во многих опухолевых клетках отмечается увеличение синтеза гиалуроновой кислоты, сопровождаемое увеличением уровня ферментов гиалуронидаз, что связано с ростом опухоли. В случае гемобластозов гиалуроновая кислота и гиалуронидазы также могут играть роль в развитии опухоли. Экспрессия CD44, который является рецептором для гиалуроновой кислоты, обнаружена при ряде гемобластозов [2, 3]. Например, экспрессия CD44 на опухолевых клетках при остром В-клеточном лимфобластном лейкозе является прогностическим показателем, указывающим на повышенный риск рецидива заболевания [4]. При остром Т-клеточном лимфобластном лейкозе также наблюдается высокий уровень CD44 на клетках и отмечается положительная связь с развитием инфильтрации внутренних органов у пациентов [6]. Следовательно, представляет интерес оценка экспрессии CD44 при гемобластозах вообще и на клеточных линиях гематопоэтического происхождения в частности, что позволит

определить возможную роль CD44 в качестве мишени для терапии данных заболеваний и провести анализ возможной эффективности таргетной терапии в условиях *in vitro*.

**Цель** – проведение оценки уровня экспрессии CD44 на клетках Т-клеточной лимфомы 1301 и эритромиелоидного лейкоза K562.

### Материалы и методы

Клеточная линия хронического миелогенного лейкоза K562 была получена из НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (Москва, Российская Федерация). Линия клеток 1301 Т-клеточного лейкоза человека была приобретена из Европейской коллекции аутентифицированных клеточных культур, Sigma-Aldrich, Merck KGaA, Германия. Клетки в количестве 100 тыс. на пробу отмывались фосфатно-солевым буфером, далее окрашивались моноклональными антителами к CD44, меченными флуоресцентным маркером APC (Elabscience Biotechnology, Китай) в темноте в течение 20 минут при комнатной температуре, после чего отмывались однократно фосфатно-солевым буфером. Данные анализировали на проточном цитофлуориметре FACS Canto II (BD Biosciences, США) и программного



обеспечения FACSDiva (Becton Dickinson). Всего для каждого образца было собрано не менее 10 000 событий.

## Результаты и обсуждение

Данное исследование было проведено на клеточных линиях эритромиелоидного лейкоза (K562) и Т-клеточной лимфомы (1301). Выбор данных линий обусловлен происхождением из различных ростков кроветворения, миелоидного и лимфоидного соответственно. Для оценки экспрессии мы оценили долю клеток в культуре клеток с CD44, рецептором гиалуроновой кислоты (рис. 1).

Было показано, что большая часть клеток клеточной линии 1301 имели CD44 на поверхности, тогда как количество CD44<sup>+</sup> клеток в линии K562 составляло около 6%.

Анализ среднего уровня флуоресценции поверхностного маркера (рис. 2) на CD44<sup>+</sup> клетках также выявил, что плотность экспрессии данного маркера также была очень высокой в случае клеток линии 1301, тогда как на линии K562 наблюдаемый нами уровень экспрессии был приблизительно в три раза ниже.

## Заключение

Полученные результаты соответствуют литературным данным, было показано, что K562 слабо экспрессирует маркер CD44 [5]. Вероятно, различия по экспрессии ряда поверхностных маркеров внутри данной клеточной линии, проявляющиеся в относительном количестве клеток, экспрессирующих определенную молекулу, связано с гетерогенностью клеточной линии [1, 5, 7]. В то же время клетки линии 1301 гетерогенности по экспрессии CD44 не проявляли.

Следовательно, уровень экспрессии данного рецептора на опухолевых клетках в случае онкогематологии может варьировать в широких пределах и различаться у различных клеточных линий, несмотря на общее гемопоэтическое происхождение. Использование CD44 в качестве мишени для таргетной терапии может быть перспективным в случае высокого уровня экспрессии данного маркера на опухолевых клетках. В случае разработки систем для адресной доставки на основе данной мишени и проведении доклинических испытаний, требуется учитывать наличие данного маркера для моделей *in vitro* и *in vivo*.

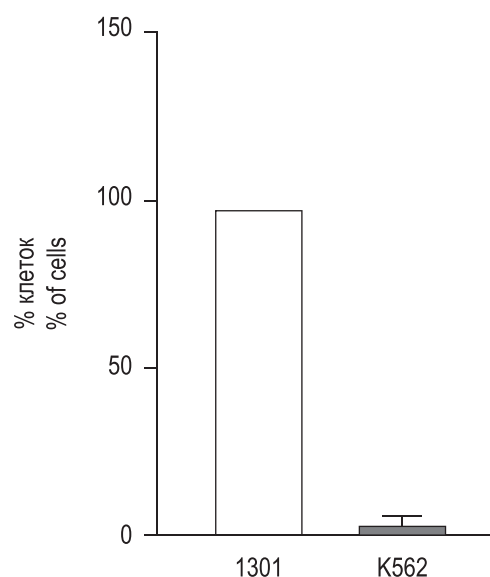


Рисунок 1. Доля клеток, несущих на своей поверхности CD44 маркер, n = 4

Примечание. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.

Figure 1. Proportion of cells carrying the CD44 marker on their surface, n = 4

Note. Data are presented as median and interquartile range.

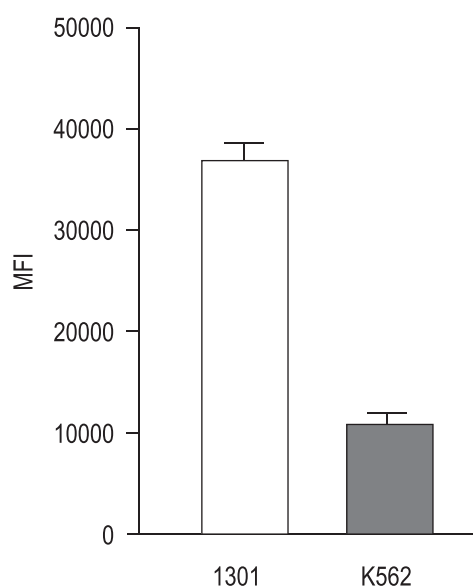


Рисунок 2. Средний уровень флуоресценции поверхностного маркера CD44, n = 4

Примечание. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.

Figure 2. Mean fluorescence intensity (MFI) of the surface marker CD44, n = 4

Note. Data are presented as median and interquartile range.

## Список литературы / References

1. Alder S., Ciampi A., McCulloch E.A. A kinetic and clonal analysis of heterogeneity in K562 cells. *J. Cell. Physiol.*, 1984, Vol. 118, no. 2, pp. 186-192.
2. Bertrand P., Courel M.N., Maingonnat C., Jardin F., Tilly H., Bastard C. Expression of HYAL2 mRNA, hyaluronan and hyaluronidase in B-cell non-Hodgkin lymphoma: relationship with tumor aggressiveness. *Int. J. Cancer*, 2005, Vol. 113, no. 2, pp. 207-212.
3. Hertweck M.K., Erdfelder F., Kreuzer K.A. CD44 in hematological neoplasias. *Ann. Hematol.*, 2011, Vol. 90, no. 5, pp. 493-508.
4. Khan N.I., Cisterne A., Devidas M., Shuster J., Hunger S.P., Shaw P.J., Bradstock K.F., Bendall L.J. Expression of CD44, but not CD44v6, predicts relapse in children with B cell progenitor acute lymphoblastic leukemia lacking adverse or favorable genetics. *Leuk. Lymphoma*, 2008, Vol. 49, no. 4, pp. 710-718.
5. Litzenburger U.M., Buenrostro J.D., Wu B., Shen Y., Sheffield N.C., Kathiria A., Greenleaf W.J., Chang H.Y. Single-cell epigenomic variability reveals functional cancer heterogeneity. *Genome Biol.*, 2017, Vol. 18, no. 1, 15. doi: 10.1186/s13059-016-1133-7.
6. Marques L.V.C., Noronha E.P., Andrade F.G., Dos Santos-Bueno F.V., Mansur M.B., Terra-Granado E., Pombo-de-Oliveira M.S. CD44 expression profile varies according to maturational subtypes and molecular profiles of pediatric T-cell lymphoblastic leukemia. *Front. Oncol.*, 2018, Vol. 8, 488. doi: 10.3389/fonc.2018.00488.
7. Zhu Q., Zhao X., Zhang Y., Li Y., Liu S., Han J., Sun Z., Wang C., Deng D., Wang S., Tang Y., Huang Y., Jiang S., Tian C., Chen X., Yuan Y., Li Z., Yang T., Lai T., Liu Y., Yang W., Zou X., Zhang M., Cui H., Liu C., Jin X., Hu Y., Chen A., Xu X., Li G., Hou Y., Liu L., Liu S., Fang L., Chen W., Wu L. Single cell multi-omics reveal intra-cell-line heterogeneity across human cancer cell lines. *Nat. Commun.*, 2023, Vol. 14, 8170. doi: 10.1038/s41467-023-43991-9.

---

### Авторы:

**Папкина Е.А.** — к.б.н., заведующая внебюджетной лабораторией регуляции иммунного ответа ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»; доцент кафедры клинической иммунологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Новосибирск, Россия

**Быкова М.В.** — аспирант, младший научный сотрудник лаборатории регуляции иммунного ответа ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

**Беришвили М.Т.** — студентка ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Новосибирск, Россия

**Круглеева О.Л.** — к.м.н., заведующая кафедрой клинической иммунологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Новосибирск, Россия

### Authors:

**Pashkina E.A.**, PhD (Biology), Head, Extra-Budgetary Laboratory for Regulation of the Immune Response, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology; Associate Professor, Department of Clinical Immunology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

**Bykova M.V.**, Postgraduate Student, Junior Research Associate, Laboratory for Regulation of the Immune Response, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

**Berishvili M.T.**, Student, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

**Krugleeva O.L.**, PhD (Medicine), Head, Department of Clinical Immunology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

---

Поступила 01.08.2024  
Принята к печати 06.08.2024

---

Received 01.08.2024  
Accepted 06.08.2024



## АНАЛИЗ СУБПОПУЛЯЦИИ CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> ДУБЛЬ-ПОЗИТИВНЫХ Т-ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ СО ВТОРИЧНЫМИ ИММУНОДЕФИЦИТАМИ

Актанова А.А.<sup>1,2</sup>, Боева О.С.<sup>1</sup>, Скрибачева Е.О.<sup>1</sup>, Скачков И.П.<sup>1,2</sup>,  
Пронкина Н.В.<sup>1</sup>, Меледина И.В.<sup>1</sup>, Желтова О.И.<sup>1</sup>, Круглеева О.Л.<sup>1,2</sup>,  
Козлов В.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»,  
г. Новосибирск, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения  
РФ, г. Новосибирск, Россия

**Резюме.** До недавнего времени в исследовании патогенеза заболеваний большее внимание уделяли изучению основных популяций клеток, изменению их количественных и качественных характеристик, таких как профиль экспрессии генов, секретируемые факторы, поверхностные маркеры и др. На сегодняшний день значительный интерес представляют собой так называемые минорные субпопуляции клеток, количество которых в периферической крови очень мало. Такие клетки могут являться функциональными дублерами, направлять иммунный ответ или принимать участие в регуляции иммунного ответа. Одной из таких субпопуляций являются CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> дубль-позитивные Т-лимфоциты, содержание которых в крови составляет не более 3%. Однако в то же время эти клетки являются преобладающей субпопуляцией среди всех тимических Т-лимфоцитов (около 75%). Периферические дубль-позитивные Т-лимфоциты – это отдельная субпопуляция Т-клеток, поскольку у них отсутствуют маркеры, характерные для незрелых Т-клеток тимуса, но присутствуют маркеры клеток памяти, молекула CD1a, а также сниженное количество TREC, что указывает на дифференцированный зрелый фенотип. При этом у этих клеток могут быть разные фенотипы и выполняемые ими функции. Однако роль CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> дубль-позитивных Т-лимфоцитов до настоящего момента остается неизученной. Существуют положительные корреляции увеличения дубль-позитивных Т-лимфоцитов с демографическими и антропоморфологическими признаками, такими как возраст, пол, ИМТ. Известно, что количество клеток увеличивается при различных патологических состояниях, например, мононуклеозе, вызванном вирусом Эпштейна–Барр, цитомегаловирусе, вирусе иммунодефицита человека, гепатите С, вирусе геморрагической лихорадки, онкологии, аутоиммунных и аллергических

### Адрес для переписки:

Актанова Алина Александровна  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт  
фундаментальной и клинической иммунологии»  
630099, Россия, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14.  
Тел.: 8 (383) 227-01-35.  
E-mail: aktanova\_al@mail.ru

### Address for correspondence:

Alina A. Aktanova  
Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology  
14 Yadrintsevskaya St  
Novosibirsk  
630099 Russian Federation  
Phone: +7 (383) 227-01-35.  
E-mail: aktanova\_al@mail.ru

### Образец цитирования:

А.А. Актанова, О.С. Боева, Е.О. Скрибачева,  
И.П. Скачков, Н.В. Пронкина, И.В. Меледина,  
О.И. Желтова, О.Л. Круглеева, В.А. Козлов  
«Анализ субпопуляции CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> дубль-позитивных  
Т-лимфоцитов периферической крови пациентов  
со вторичными иммунодефицитами» // Российский  
иммунологический журнал, 2025. Т. 28, № 2. С. 181–188.  
doi: 10.46235/1028-7221-17036-AOC

© Актанова А.А. и соавт., 2025  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### For citation:

A.A. Aktanova, O.S. Boeva, E.O. Skribacheva, I.P. Skachkov,  
N.V. Pronkina, I.V. Meledina, O.I. Zheltova, O.L. Krugleeva,  
V.A. Kozlov "Analysis of CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> double-positive T cell  
subpopulations in the patients with immunodeficiencies",  
Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii  
Zhurnal, 2025, Vol. 28, no. 2, pp. 181–188.  
doi: 10.46235/1028-7221-17036-AOC

© Aktanova A.A. et al., 2025  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-17036-AOC

заболеваниях. Таким образом, предполагается, что периферические CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T-клетки могут играть важную роль в регуляции иммунных реакций при патологических состояниях.

Нами была проведена оценка относительного количества CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> дубль-позитивных T-лимфоцитов при вторичных иммунодефицитах в различных группах в зависимости от возраста, пола и наличия некоторых критериев, таких как золотистый стафилококк, дефицит витамина D, лямблиоз кишечной или смешанной формы, положительный результат ПЦР на вирусную инфекцию, а также статуса реконвалесцента новой коронавирусной инфекции. Мы получили достоверно значимое увеличение количества CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T-клеток как у мужчин, так и у женщин, также менялось количество клеток в зависимости от возраста, при этом ни один из выбранных критериев не был индикатором изменений количества этих клеток. Необходимо более детальное изучение роли субпопуляций дубль-позитивных T-лимфоцитов не только при иммунопатологиях, но и в норме, поскольку данные клетки могут быть важным звеном в регуляции иммунного ответа и поддержания иммунитета.

*Ключевые слова:* CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> дубль-позитивные клетки, дубль-позитивные T-лимфоциты, вторичный иммунодефицит, вирусная инфекция, регуляция иммунного ответа

## ANALYSIS OF CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> DOUBLE-POSITIVE T CELL SUBPOPULATIONS IN THE PATIENTS WITH IMMUNODEFICIENCIES

Aktanova A.A.<sup>a, b</sup>, Boeva O.S.<sup>a</sup>, Skribacheva E.O.<sup>a</sup>, Skachkov I.P.<sup>a, b</sup>, Pronkina N.V.<sup>a</sup>, Meledina I.V.<sup>a</sup>, Zheltova O.I.<sup>a</sup>, Krugleeva O.L.<sup>a, b</sup>, Kozlov V.A.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>b</sup> Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

**Abstract.** Until recently, the studies of pathogenetic mechanisms of different diseases were focused on evaluation of the major cell populations, changes in their quantitative and qualitative characteristics, such as gene expression profile, secreted factors, surface markers, etc. Nowadays, the minor cell subpopulations, their low amounts in peripheral blood are of considerable interest. These cells may function in variable ways, by polarizing the immune response, or participating in regulation of the immune reactions. One of such minor subpopulations is presented by CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> double-positive T lymphocytes which comprise up to 3%, of blood lymphocyte contents. However, these cells are a predominant subpopulation among all T cells in thymus (about 75%). Peripheral double-positive T lymphocytes are a special subpopulation of T cells, because they have no markers characteristic of immature T cells of the thymus, but they bear memory cells antigens, e.g., the CD1a molecule, and a reduced amount of TREC, thus indicating a differentiated mature phenotype. At the same time, these cells may have different phenotypes and functions performed by them. However, the role of CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> double-positive T lymphocytes have not been well studied. There are positive correlations between an increase in double-positive T lymphocytes and demographic and anthropomorphological characteristics, such as age, gender, body mass index. It is known that the contents of this cell subpopulation increases in various pathological conditions, for example, in mononucleosis caused by the Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, human immunodeficiency virus, hepatitis C, hemorrhagic fever virus, like as in oncological, autoimmune and allergic diseases. Thus, the peripheral CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T cells are assumed to play an important role in regulating immune responses under pathological conditions. We assessed the relative number of CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> double-positive T lymphocytes in immunodeficiencies in different groups depending on age, gender, and certain diagnostic markers, i.e., detection of *Staphylococcus aureus*, vitamin D deficiency, intestinal or mixed giardiasis, a positive PCR result for a viral infection, and the status of a COVID-19 reconvalescence. We obtained a statistically significant increase of CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T cell numbers in both men and women, and the number of cells was also changed depending on age, but the selected criteria did not reflect the numerical changes of these cells. A more detailed study on the role of double-positive T lymphocyte subpopulations is necessary, both in immune disorders, and under normal health conditions, because CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> double-positive T lymphocytes can be an significant tool of immune response regulation and sustainability of immunity.

*Keywords:* CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> double positive T cells, double-positive T lymphocytes, viral infections, immunodeficiency, immune regulation

Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы (НИР) № 0415-2024-0010.

## Введение

Ранее считалось, что экспрессия корецепторов CD4 и CD8 являлась взаимоисключающей на зрелых Т-лимфоцитах и CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> дубль-позитивные Т-лимфоциты (ДПТЛ) были не более чем стадией созревания Т-клеток в тимусе. Однако на сегодняшний день известно, что ДПТЛ – это гетерогенная группа клеток с разным уровнем экспрессии корецепторов и с различными вариантами цепей молекулы CD8. Различают следующие фенотипы: CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>CD3<sup>-</sup>TCRαβ<sup>lo</sup>CD69<sup>-</sup>CD5<sup>lo</sup> и CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>CD3<sup>-</sup>TCRαβ<sup>hi</sup>CD69<sup>-</sup>CD5<sup>+</sup> (преимущественно локализируются в корковом слое тимуса), CD4<sup>Bright+</sup>CD8<sup>dim+</sup>, CD4<sup>Bright+</sup>CD8αα<sup>dim+</sup> [1, 2, 7], CD4<sup>Bright+</sup>CD8αα<sup>dim+</sup>, CD4<sup>+</sup>CD8αβ<sup>+</sup> [12] с различной локализацией их в организме человека. Так, например, ДПТЛ в норме в качестве минорной субпопуляции от общего пула Т-лимфоцитов обнаруживаются на периферии: печень (5,5%), кишечник (~14%), лимфоидная ткань, кожа, кровь (3%) и как мажорная – в тимусе до 75% [1, 7]. Исходя из этого, существуют центральная и периферическая теории происхождения ДПТЛ, связанные либо с преждевременным выходом незрелых лимфоцитов из тимуса, либо с активацией цитотоксических или хелперных Т-лимфоцитов. Предполагается, что клетки с фенотипом CD4<sup>+</sup>CD8αβ<sup>+</sup> имеют тимическое происхождение, так как на данных клетках отсутствует экспрессия гена TdT (продукт гена – терминальная дезоксирибонуклеотидилтрансфераза – это ДНК-полимераза, экспрессируемая в незрелых, пре-В-, пре-Т-лимфоцитах), CD1 и снижается экспрессия фактора RAG-1 (ген 1, активирующий рекомбинацию), что характерно только для клеток, подвергающихся отрицательной селекции в тимусе – одного из этапов созревания клеток [12]. Также при сочетанной экспрессии факторов транскрипции Runx3 и ThPOK, которые строго регулируют направление дифференцировки, соответственно, в CD8<sup>+</sup> или CD4<sup>+</sup>Т-лимфоциты, в тимусе будет сохраняться дубль-позитивность этих клеток с последующей возможностью выхода ДПТЛ на периферию. Однако экспериментальные работы *in vitro* в большей степени подтверждают приобретение корецепторов непосредственно на периферии, так молекула CD4 экспрессируется на CD8<sup>+</sup> клетках (фитогемагглютинин, IL-4, ретиноевая кислота, TGF-β) или CD8 на CD4<sup>+</sup> клетках (стафилококковый энтеротоксин, анти-CD3 моноклональное антитело, анти-CD28 моноклональное антитело, TGF-β, IL-7 и IFNγ) при стимуляции

различными веществами [7, 8]. При этом роль и функция данных клеток вне зависимости от их происхождения до сих пор не изучена. Гипотетически, исходя из того, какой рецептор CD8 или CD4 на клетке будет иметь подавляющую плотность и уровень экспрессии, фенотипически различные ДПТЛ будут либо осуществлять цитотоксическую функцию, либо участвовать в регуляции иммунного ответа, синтезируя различные растворимые факторы типа интерферонов, интерлейкинов (например, IL-2, IL-4, IL-10), фактора некроза опухоли [1, 6]. Так, например, исследования на мышах показали, что CD4<sup>+</sup>CD8αα<sup>+</sup> клетки могут выполнять регуляторные функции продуцируя противовоспалительные цитокины IL-10 и TGF-β, а также IFNγ. Среди всех фенотипов ДПТЛ выделяют и тот, который продуцирует перфорин-гранзим, при этом содержание данных цитотоксических белков было выше или сопоставимо с таковым в клетках CD8<sup>+</sup>, что позволяет предположить, что популяция дубль-позитивных клеток может привести к быстрому лизису инфицированных вирусом клеток [3]. Таким образом, представленная информация позволяет предположить, что CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> дубль-позитивные-Т-клетки могут играть важную роль в регуляции иммунных реакций патологических состояниях. Интересно, что при патологии данная субпопуляция клеток также локализуется в различных органах и тканях, особенно инфицированных вирусом (ВИЧ, гепатит, ВЭБ, COVID-19) [7, 10, 11]. Сообщается, что увеличение количества ДПТЛ наблюдается при аутоиммунных заболеваниях, паразитозах, онкологии, например при лимфоме Ходжкина, Т-клеточной лимфоме, раке молочной железы, гепатоцеллюлярной карциноме, меланоме и др., при атопических заболеваниях [2, 5, 13, 14, 15]. При изучении патогенезов данных заболеваний за последние годы фокус внимания исследователей переключился на изучение минорных субпопуляций, их количества, пластичности, механизмов вовлечения в иммунный ответ. Поскольку количество ДПТЛ меняется при аллергических, аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваниях, то следует полагать, что и при еще одном патологическом состоянии иммунной системы – иммунодефицитах (ИД), мы можем наблюдать изменения количества этих клеток. ИД – то генетически детерминированное (первичный ИД – ПИД) или приобретенное (вторичный ИД – ВИД) состояние иммунной системы, при котором в силу разных причин имеются нарушения иммунологической реактивности, обусловленные выпадением одного или нескольких звеньев иммунного аппарата или тесно взаимодействующих с ним неспецифических факторов

защиты организма, приводящие к снижению резистентности к инфекционным заболеваниям. Однако практически отсутствует информация в литературных источниках касательно количества ДПТЛ и их патогномичной роли при ИД, поэтому представляет собой значительный интерес проанализировать данную субпопуляцию клеток при данной иммунопатологии.

## Материалы и методы

В основу работы положен ретроспективный анализ медицинской документации 120 пациентов в возрасте от 20 до 90 лет, проходивших лечение в иммунологическом отделении клиники иммунопатологии НИИФКИ за 2022 г. На момент поступления в клинику каждому из пациентов проводился анализ иммунологических показателей с помощью проточной цитометрии. Для проведения исследования были выделены две группы: пациенты-мужчины ( $n = 60$ , средний возраст  $44,5 \pm 14,7$ ) и женщины ( $n = 60$ , средний возраст  $47,9 \pm 17,2$ ). В группах учитывались следующие показатели: наличие диагноза вторичного структурного, комбинированного или функционального иммунодефицита, обусловленного наличием очагов хронической инфекции и/или нарушением нейрогенной регуляции и/или метаболической дисфункции, перманентное течение (D89.8), относительное количество  $CD4^+CD8^+$  дубль-позитивных лимфоцитов, возраст пациентов, сопутствующие заболевания, дефицит витаминов. К сопутствующим заболеваниям относили инфекции, паразитозы, atopические заболевания, метаболические синдромы по типу нарушения белково-углеводного или жирового обмена. Из исследования исключались пациенты с наличием вторичного иммунодефицита, развившегося на фоне онкологии или ВИЧ-инфекции, а также с наличием установленного диагноза первичного иммунодефицита. В исследовании также выделялись отдельные подгруппы среди мужчин и женщин по следующим часто встречающимся критериям: 1. наличие золотистого стафилококка в зеве, подтвержденного микробиологическим исследованием мазка; 2. реконвалесценты новой коронавирусной инфекции (НКВИ) и/или наличие постковидного синдрома (U09.9 – состояние после COVID-19); 3. наличие дефицита витамина Д, 4. наличие лямблиоза кишечной или смешанной формы, 5. наличие ПЦР<sup>+</sup> вирусной инфекции.

1-я группа – мужчины, из 60 пациентов 3 имели диагноз «первичный иммунодефицит» и 2 – «вторичный иммунодефицит», 1 на фоне множественной миеломы IgG/капДа|ст. SS и 1 на фоне ВИЧ-инфекции. Из 56 пациентов только

15 мужчин имели повышенный уровень ДПТЛ. Подгруппы:

1.1. 11 пациентов с носительством золотистого стафилококка, из них 4 имели повышенное количество ДПТЛ.

1.2. 12 пациентов имели статус реконвалесцента НКВИ и/или постковидный синдром, при этом относительное количество ДПТЛ находилось в пределах референсных значений.

1.3. у 28 пациентов обнаруживался лямблиоз (15 чел.) и/или дефицит витамина Д (15), из них 9 пациентов имели повышенный уровень ДПТЛ в крови (3 из них – дефицит вит. Д, 7 – с лямблиозом).

1.4. 24 пациента имели ПЦР<sup>+</sup> на вирусную инфекцию, из них 8 вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), 2 – вирусный гепатит В (ВГВ), 2 – вирусный гепатит С (ВГС), 7 – вирус простого герпеса (ВПГ), 4 – вирус герпеса 6-го типа (ВГ6), 1 – вирус папилломы человека (ВПЧ).

2-я группа – женщины, из 60 пациентов 3 имели диагноз «первичный иммунодефицит», 2 – вторичный иммунодефицит: 1 на фоне хронического лимфолейкоза стадия А по Vinet без показаний к терапии, 1 на фоне множественной миеломы с секрецией легких цепей лямбда-типа в сочетании с AL-амилоидозом с преимущественным поражением почек. Из 57 пациентов только 18 женщин имели повышенный уровень ДПТЛ. Подгруппы:

2.1. 9 пациентов с носительством золотистого стафилококка, из них 5 имели повышенное количество ДПТЛ.

2.2. 17 пациентов имели статус реконвалесцента НКВИ и/или постковидный синдром, при этом относительное количество ДПТЛ находилось в пределах референсных значений, за исключением 2 пациентов.

2.3. у 24 пациентов обнаруживался лямблиоз (15 чел.) и/или дефицит витамина Д (14), из них 9 пациентов имели повышенный уровень ДПТЛ в крови (наоборот, 7 из них – дефицит вит. Д, 3 – с лямблиозом).

2.4. 27 пациентов имели ПЦР<sup>+</sup> на вирусную инфекцию, из них 1 – вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), 1 – вирусный гепатит В (ВГВ), 1 – вирусный гепатит С (ВГС), 19 вирус простого герпеса (ВПГ), 4 – вирус герпеса 6-го типа (ВГ6), 1 – вирус папилломы человека (ВПЧ), 3 – вирус варицелла-зостер (ВЗ).

В выборке отсутствовали пациенты, у которых значения количества ДПТЛ было равным 0.

Анализ результатов и статистическую обработку данных проводили в программе GraphPad Prizm 9.0.0 с использованием one-way ANOVA и критерия Манна–Уитни. Результаты представле-



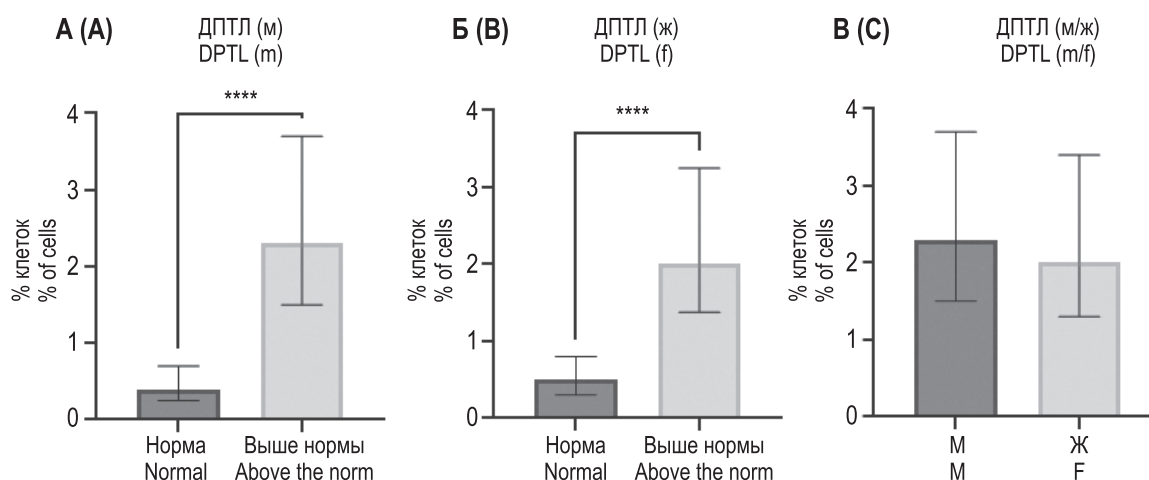
ны в виде медианы, нижнего квартиля и верхнего квартиля – Me ( $Q_{0,25}-Q_{0,75}$ ). Различия считали достоверно значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Из всех пациентов с ВИД, которым проводилось исследование дубль-позитивных Т-лимфоцитов, в среднем около 29,2% имели повышенный уровень этих клеток (26,7% у мужчин, 32,1% у женщин). При этом повышение относительного количества ДПТЛ было статистически значимо, как в группах мужчин (рис. 1А), так и женщин (рис. 1Б), однако достоверных различий по количеству ДПТЛ у мужчин и женщин не было обнаружено (рис. 1В). Хотя в литературных источниках имеются данные о половом диморфизме в отношении ДПТЛ условно-здоровых доноров, так, например, у женщин количество ДПТЛ было выше, чем у мужчин [6]. На наш взгляд отсутствие таких изменений обусловлено наличием у пациентов иммунопатологии, обусловленной наличием очагов хронической инфекции. Далее мы продемонстрировали, что в зависимости от возраста у женщин и мужчин с ВИД количество ДПТЛ различалось. Так, например, у женщин достоверно значимо увеличилось содержание ДПТЛ в крови в возрастной группе от 20 до 30 лет

по сравнению с другими возрастными периодами (рис. 2А), а у мужчин же наблюдалась тенденция, при которой значения ДПТЛ было выше в возрасте от 30 до 40 лет ( $p = 0,06$ ) (рис. 2Б). Интересно, что в норме с возрастом количество ДПТЛ в периферической крови, наоборот, увеличивается [4], хотя у пациентов мы видим другое распределение ДПТЛ со сдвигом значительного количества клеток в сторону молодого возраста. Возможно, данная субпопуляция клеток в большей степени вовлечена в процессы иммуорегуляции при патологии.

Поскольку среди пациентов с ВИД имеются пациенты с повышенным количеством ДПТЛ в периферической крови, мы выявили наиболее общие и часто встречающиеся признаки у данных пациентов, которые могли бы повлиять на изменение содержания ДПТЛ. Однако, что у мужчин, что у женщин, дефицит витамина D, обсеменение золотистым стафилококком и ассоциированные с ним заболевания ротоглотки, лямблиоз, постковидный синдром и статус реконвалесцента НКВИ не являются индикаторами изменения количества клеток, как повышенные, так и нормальные значения  $CD4^+CD8^+$  дубль-позитивных клеток встречаются примерно с одинаковой частотой в этих группах, что требует более тщательного отбора критериев у пациентов.

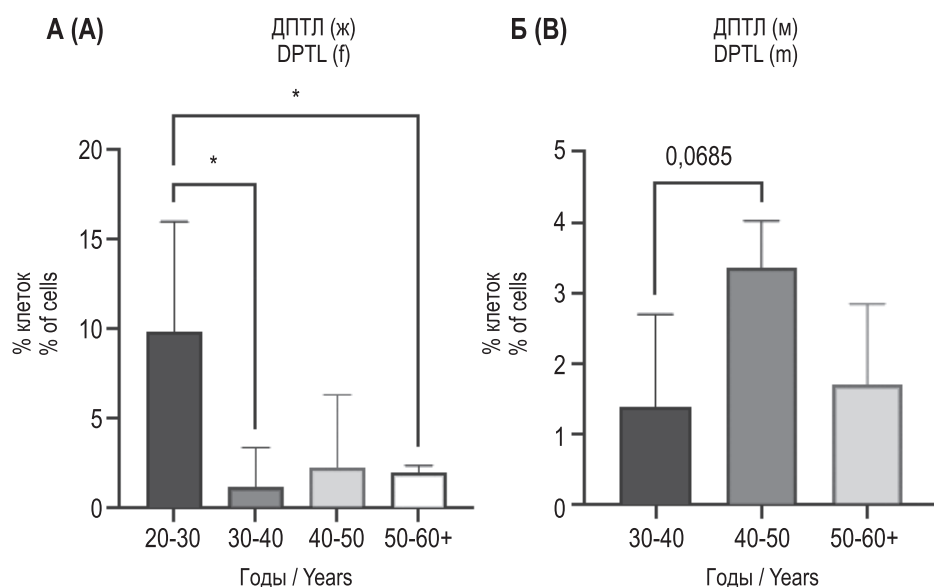


**Рисунок 1.** Относительное количество  $CD4^+CD8^+$  дубль-позитивных Т-лимфоцитов у пациентов со вторичными иммунодефицитами в зависимости от пола (А – мужчины, у которых количество клеток в пределах референсных значений  $n = 39$  – норма, повышенное количество  $n = 15$  – выше нормы; Б – женщины, у которых количество клеток в пределах референсных значений  $n = 39$  – норма, повышенное количество  $n = 15$  – выше нормы; В – сравнение количества клеток у мужчин и женщин)

Примечание. Данные представлены как медиана  $\pm$  межквартильный размах; \* – статистически значимые различия  $p < 0,05$ , тест Манна–Уитни.

Figure 1. Relative number of  $CD4^+CD8^+$  double-positive T lymphocytes in patients with immunodeficiencies according to sex (A, men, the number of cells within the reference values  $n = 41$  is normal, increased number  $n = 15$  is above the norm; B, women, the number of cells within the reference values  $n = 39$  is normal, increased number  $n = 18$  is above the norm; C, comparison of the number of cells in men and women)

Note. Data are presented as median  $\pm$  interquartile range. \*, significant differences  $p < 0.05$  by employing Mann–Whitney test.



**Рисунок 2.** Относительное количество CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> дубль-позитивных Т-лимфоцитов у пациентов со вторичными иммунодефицитами в зависимости от возраста (А – женщины, n = 18; Б – мужчины, n = 15)

Примечание. Данные представлены как медиана ± межквартильный размах. \* – статистически значимые различия p < 0,05, однофакторный дисперсионный анализ, тест Краскела–Уоллиса.

Figure 2. Relative number of CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> double-positive T lymphocytes in patients with s immunodeficiencies according to age (A, women, n = 18; B, men, n = 15)

Note. Data are presented as median ± interquartile range. \*, statistically significant differences p < 0.05, one-way ANOVA, Kruskal–Wallis test.

У пациентов с ВИД в группе мужчин (рис. 3) наиболее частыми хроническими вирусными инфекциями с повышенной долей ДПТЛ были вирусные гепатиты С и В (у всех пациентов с подтвержденными гепатитами количество ДПТЛ было выше референсных значений) и вирус Эпштейна–Барр. Известно, что у пациентов с хроническими вирусными гепатитами наблюдается повышение уровня ДПТЛ, при этом данные клетки высоко экспрессируют молекулы истощения Tim-3 [9]. Примечательно, что лишь у одного пациента с вирусом простого герпеса наблюдалось изменение количества клеток (~14%).

В группе женщин (рис. 3, см. 2-ю стр. обложки) с вирусом Эпштейна–Барр и вирусом папилломы человека наблюдалось увеличение доли ДПТЛ, при этом малая доля ДПТЛ приходилась на пациентов с вирусом простого герпеса около 10%. Мы предполагаем, что повышение количества ДПТЛ напрямую связано с реализацией противовирусного иммунного ответа и приобретением корцепторных молекул CD4 или CD8 на периферии, что согласовывается с данными из литературы. Следует отметить, что количество клеток было повышено не при всех вирусных инфекциях, что требует дальнейшего более детального изучения с точки зрения формирования иммунного ответа против конкретного семейства или даже штамма вирусов как в фазу обострения, так и в фазу реконвалесценции.

К тому же в половине случаев повышения относительного количества ДПТЛ у пациентов с ВИД в анамнезе регистрировались атопические заболевания. Известно, что ДПТЛ способны вызывать поляризацию наивных CD4<sup>+</sup>Т-клеток в сторону Th2, сдерживая при этом индукцию Th1 [1], эти данные подчеркивают наличие иммунорегуляторного механизма, который может являться ключевым звеном в иммунопатогенезе атопических заболеваний, особенно с тяжелым течением.

## Выводы

Таким образом, при ВИД зафиксировано повышение количества ДПТЛ, однако неоднозначны причины изменения численности данной субпопуляции клеток. Одной из явных причин является наличие у пациентов хронической вирусной инфекции, такой как вирус Эпштейна–Барр, вирусные хронические гепатиты, вирус папилломы человека. Необходимо продолжать исследования в области изучения роли и причин изменения количества CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> дубль-позитивных Т-лимфоцитов при физиологических и патологических состояниях, поскольку, оказывая на них влияние, потенциально можно регулировать эффекторные механизмы иммунного ответа.



## Список литературы / References

1. Bohner P., Chevalier M.F., Cesson V., Rodrigues-Dias S.C., Dartiguenave F., Burruni R., Tawadros T., Valerio M., Lucca I., Nardelli-Haeffliger D., Jichlinski P., Derré L. Double Positive CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T cells are enriched in urological cancers and favor T helper-2 polarization. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 622. doi:10.3389/fimmu.2019.00622.
2. Choi S.M., Park H.J., Choi E.A., Jung K.C., Lee J.I. Cellular heterogeneity of circulating CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> double-positive T cells characterized by single-cell RNA sequencing. *Sci. Rep.*, 2021, Vol. 11, no. 1, 23607. doi: 10.1038/s41598-021-03013-4
3. Clénet M.L., Gagnon F., Moratalla A.C., Viel E.C., Arbour N. Peripheral human CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T lymphocytes exhibit a memory phenotype and enhanced responses to IL-2, IL-7 and IL-15. *Sci. Rep.*, 2017, Vol. 7, no. 1, 11612. doi: 10.1038/s41598-017-11926-2.
4. Ghia P., Prato G., Stella S., Scielzo C., Geuna M., Caligaris-Cappio F. Age-dependent accumulation of monoclonal CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> double positive T lymphocytes in the peripheral blood of the elderly. *Br. J. Haematol.*, 2007, Vol. 139, no. 5, pp. 780-790.
5. Giraldo N.A., Bolaños N.I., Cuellar A., Guzman F., Uribe A.M., Bedoya A., Olaya N., Cucunubá Z.M., Roa N., Rosas F., Velasco V., Puerta C.J., González J.M. Increased CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> double-positive T cells in chronic Chagasic patients. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 2011, Vol. 5, no. 8, e1294. doi: 10.1371/journal.pntd.0001294.
6. Gonzalez-Mancera M.S., Bolaños N.I., Salamanca M., Orjuela G.A., Rodriguez A.N., Gonzalez J.M. Percentages of CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Double-positive T Lymphocytes in the Peripheral Blood of Adults from a Blood Bank in Bogotá, Colombia. *Turk. J. Haematol.*, 2020, Vol. 37, no. 1, pp. 36-41.
7. Hagen M., Pangrazzi L., Rocamora-Reverte L., Weinberger B. Legend or Truth: Mature CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Double-Positive T Cells in the Periphery in Health and Disease. *Biomedicines*, 2023, Vol. 11, no. 10, 2702. doi: 10.3390/biomedicines11102702.
8. Kaer L.V., Rabacal W.A., Scott Algood H.M., Parekh V.V., Olivares-Villagómez D. In vitro induction of regulatory CD4<sup>+</sup>CD8<sup>α</sup><sup>+</sup> T cells by TGF-β, IL-7 and IFN-γ. *PLoS One*, 2013, Vol. 8, no. 7, e67821. doi: 10.1371/journal.pone.0067821.
9. Kochanowicz A.M., Osuch S., Berak H., Kumorek A., Caraballo Cortés K. Double positive CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>(DP) T-cells display distinct exhaustion phenotype in chronic hepatitis C. *Cells*, 2023, Vol. 12, no. 10, 1446. doi: 10.3390/cells12101446.
10. Lusso P., De Maria A., Malnati M., Lori F., DeRocco S.E., Baseler M., Gallo R.C. Induction of CD4 and susceptibility to HIV-1 infection in human CD8<sup>+</sup> T lymphocytes by human herpesvirus 6. *Nature*, 1991, Vol. 349, no. 6309, pp. 533-535.
11. Marini A., Avino D., de Donno M., Romano F., Morganti R. Percentages and absolute numbers of CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> double-positive T Lymphocytes in the peripheral blood of normal italian subjects: relationship with age and sex. *Turk. J. Haematol.*, 2020, Vol. 37, pp. 125-126.
12. Mizuki M., Tagawa S., Machii T., Shibano M., Tatsumi E., Tsubaki K., Tako H., Yokohama A., Satou S., Nojima J., Hirota T., Kitani T. Phenotypical heterogeneity of CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> double-positive chronic T lymphoid leukemia. *Leukemia*, 1998, V. 12, no. 4, pp. 499-504.
13. Overgaard N.H., Jung J.W., Steptoe R.J., Wells J.W. CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> double-positive T cells: more than just a developmental stage? *J. Leukoc. Biol.*, 2015, Vol. 97, no. 1, pp. 31-38.
14. Parel Y., Chizzolini C. CD4<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> double positive (DP) T cells in health and disease. *J. Autoimmun Rev.*, 2004, Vol. 3, no. 3, pp. 215-220.
15. Rahemtullah A., Reichard K.K., Preffer F.I., Harris N.L., Hasserjian R.P. A double-positive CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T-cell population is commonly found in nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Am. J. Clin. Pathol.*, 2006, Vol. 126, no. 5, pp. 805-814.

---

### Авторы:

**Актанова А.А.** — младший научный сотрудник лаборатории клинической иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»; ассистент кафедры клинической иммунологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Новосибирск, Россия

### Authors:

**Aktanova A.A.**, Junior Research Associate, Laboratory of Clinical Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology; Assistant Professor, Department of Immunology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

**Боева О.С.** — аспирант, лаборант-исследователь лаборатории клинической иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

**Скрибачева Е.О.** — ординатор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

**Скачков И.П.** — студент ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; лаборант-исследователь лаборатории регуляции иммунного ответа ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

**Пронкина Н.В.** — к.б.н., врач клинической лаборатории, заведующая лабораторией клинической иммунологии Клиники иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

**Меледина И.В.** — к.м.н., врач — аллерголог-иммунолог, и.о. заместителя главного врача по медицинской части, заведующая иммунологическим отделением Клиники иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

**Желтова О.И.** — к.м.н., врач — аллерголог-иммунолог Клиники иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

**Круглеева О.Л.** — к.м.н., врач — аллерголог-иммунолог Клиники иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», и.о. заведующего, доцент кафедры клинической иммунологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Новосибирск, Россия

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

**Boeva O.S.**, PhD Student, Assistant Researcher, Laboratory of Clinical Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

**Skribacheva E.O.**, Resident, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

**Skachkov I.P.**, Student, Novosibirsk State Medical University; Assistant Researcher, Laboratory of Regulation of the Immune Response, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

**Pronkina N.V.**, PhD (Biology), Medical Technologist, Head, Laboratory of Clinical Immunology of CI, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

**Meledina I.V.**, PhD (Medicine), Allergist, Immunologist, Acting Deputy, Chief Physician for Medical Affairs, Head, Immunology Department of CI, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

**Zheltova O.I.**, PhD (Medicine), Allergist, Immunologist of CI, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

**Krugleeva O.L.**, PhD (Medicine), Acting Head and Assistant Professor of the Department of Immunology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk; Allergist, Immunologist of CI, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

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

Поступила 01.08.2024  
Принята к печати 06.08.2024

Received 01.08.2024  
Accepted 06.08.2024

## ГОРМОНПРОДУЦИРУЮЩАЯ РОЛЬ ТУЧНЫХ КЛЕТОК В РЕПРОДУКТИВНЫХ ПРОЦЕССАХ – МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

Валикова О.В.<sup>1,2,4</sup>, Здор В.В.<sup>1,5</sup>, Тихонов Я.Н.<sup>1</sup>, Борода А.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», г. Владивосток, Россия

<sup>3</sup> ФГБУН «Национальный научный центр морской биологии имени А.В. Жирмунского» Дальневосточного отделения Российской академии наук, г. Владивосток, Россия

<sup>4</sup> Клиника «Пластэк хирургия», г. Владивосток, Россия

<sup>5</sup> Клиника диабета и эндокринных заболеваний, г. Владивосток, Россия

**Резюме.** Роль тучных клеток в механизмах возникновения и прогрессирования дисфункции эндокринной системы исследуется достаточно давно, но ясного представления об их участии не было получено. Целью исследования является изучение гормонпродуцирующей и цитокинпродуцирующей функции тучных клеток в первичной культуре в различных средах, моделирующих определенные гормональные условия, моделирование уровня гормонов в фолликулярной жидкости в момент овуляции для выявления участия тучных клеток в развитии эндокринных заболеваний, открытие новых функций тучных клеток.

Использовалась постоянная линия тучных клеток человека НМС-1 (Human mast cell, ATCC), применялась среда IMDM (модифицированная по Дульбекко среда Игла, Sigma-Aldrich, США) – среда № 1 контрольная, среда № 2 – среда IMDM с добавлением гормонов, имитирующих фолликулярную жидкость, во время овуляции у здоровых женщин и среда № 3 – IMDM с добавлением гормонов, имитирующих фолликулярную жидкость, в овуляцию при синдроме поликистозных яичников. Исследовалось содержание прогестерона, тестостерона, эстрадиола, IL-6, на 1-е, 3-и, 7-е сутки эксперимента.

Показатели гормонов в культуре тучных клеток изменялись в зависимости от микроокружения и времени продолжения эксперимента. Уровень эстрадиола в среде № 1 вырос более чем в 80 раз, в сравнении с показателем эстрадиола до размещения клеток в среду. В среде № 2 было повышение эстрадиола в 40 раз к седьмым суткам эксперимента. В среде № 3 эстрадиол увеличился более чем в 35 раз. Показатель тестостерона увеличился в среде № 1 в 3 раза, в среде № 2 тестостерон возрос к 7-м суткам в 2,5 раза; в среде № 3 тестостерон увеличился в 8 раз. Показатели IL-6 во всех средах с культурой тучных клеток нарастали к 7-м суткам, но не превышали физиологические нормы.

---

### Адрес для переписки:

Валикова Ольга Владимировна  
ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный  
медицинский университет» Министерства  
здравоохранения РФ  
690012, Россия, г. Владивосток,  
ул. Фастовская, 14, кв. 184.  
Тел.: 8 (902) 521-77-72.  
E-mail: renalex.99@mail.ru

### Address for correspondence:

Olga V. Valikova  
Pacific State Medical University  
14 Fastovskaya St, Apt 184  
Vladivostok  
690012 Russian Federation  
Phone: +7 (902) 521-77-72.  
E-mail: renalex.99@mail.ru

---

### Образец цитирования:

О.В. Валикова, В.В. Здор, Я.Н. Тихонов, А.В. Борода  
«Гормонпродуцирующая роль тучных клеток в  
репродуктивных процессах – миф или реальность?»  
// Российский иммунологический журнал, 2025. Т. 28,  
№ 2. С. 189-194.  
doi: 10.46235/1028-7221-17043-HPR

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

### For citation:

O.V. Valikova, V.V. Zdor, Ya.N. Tikhonov, A.V. Boroda  
“Hormone-producing role of mast cells in reproductive  
processes: myth or reality?”, Russian Journal of Immunology/  
Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2025, Vol. 28, no. 2,  
pp. 189-194.  
doi: 10.46235/1028-7221-17043-HPR

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

DOI: 10.46235/1028-7221-17043-HPR

Значимое прогрессивное увеличение содержания эстрадиола, тестостерона и IL-6 в первичной культуре тучных клеток НМС-1 в различных средах, моделирующих определенные гормональные условия исходно, полученное нами, является подтверждением активного участия тучных клеток в репродуктивных процессах и самостоятельного синтеза тучными клетками *de novo* половых стероидов и IL-6, что потребует еще ряд подтверждающих экспериментов.

*Ключевые слова:* тучные клетки, эстрадиол, тестостерон, IL-6, культивирование, клеточные культуры

## HORMONE-PRODUCING ROLE OF MAST CELLS IN REPRODUCTIVE PROCESSES: MYTH OR REALITY?

Valikova O.V.<sup>a, b, d</sup>, Zdor V.V.<sup>a, f</sup>, Tikhonov Ya.N.<sup>a</sup>, Boroda A.V.<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

<sup>b</sup> Regional Clinical Hospital No. 2, Vladivostok, Russian Federation

<sup>c</sup> A. Zhirmunsky National Scientific Center of Marine Biology, Far East Branch, Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russian Federation

<sup>d</sup> "Plastek Surgery" Clinic, Vladivostok, Russian Federation

<sup>f</sup> Clinic for Diabetes and Endocrine Diseases, Vladivostok, Russian Federation

**Abstract.** The role of mast cells in the onset and progression of endocrine system dysfunction has been studied for quite a long time, but a clear understanding of their participation has not been obtained. The purpose of the study was to consider the hormone-producing and cytokine-producing functions of mast cells in primary culture in various environments simulating certain hormonal conditions, modeling the level of hormones in follicular fluid during ovulation, to identify the participation of mast cells in the development of endocrine diseases, and to discover new functions of mast cells.

A continuous line of human mast cells HMC-1 (Human mast cell, ATCC) was used, being cultured in IMDM medium (Dulbecco's modified Eagle's medium, Sigma-Aldrich). Medium 1 (IMDM) served as a control; medium 2 was an IMDM medium supplied with hormones simulating follicular fluid during ovulation in healthy women, and medium 3 (IMDM) was supplied with hormones mimicking follicular fluid during ovulation in polycystic ovary syndrome. The content of progesterone, testosterone, estradiol, IL-6 was measured on days 1, 3, 7 of experimental cultures.

Hormonal pattern in the mast cell cultures changed depending on the microenvironment and duration of experiment. The level of estradiol in medium 1 increased more than 80 times compared to the level of estradiol before initiation the cultures. Incubation in medium 2 was followed by 40-fold increase in estradiol by the 7<sup>th</sup> day of experiment. In medium 3, estradiol levels increased more than 35 times. Testosterone level increased in medium 1 by 3 times; in medium 2, 2.5-fold by the day 7. Upon culture in medium 3, testosterone levels increased 8-fold. IL-6 levels in all media with mast cell culture increased by day 7, but did not exceed the physiological ranges of the cytokine.

A significant progressive increase in the contents of estradiol, testosterone and IL-6 in continuous culture of HMC-1 mast cells observed in different culture media simulating certain *in vivo* hormonal background suggests an active participation of mast cells in reproductive processes and an independent *de novo* synthesis of sex steroids and IL-6 by mast cells, which, however, requires a number of confirmatory experiments.

*Keywords:* mast cells, estradiol, testosterone, IL-6, cultivation, cell cultures

### Введение

Роль клеток иммунной системы, в том числе тучных клеток (ТК, мастоциты) в механизмах возникновения и прогрессирования дисфункции эндокринной системы исследуется достаточно давно, но ясного представления об их участии

так и не получено [3, 7, 8, 12, 13]. В последние годы появились новые данные об участии ТК в развитии аутоиммунных и онкологических заболеваний, в регуляции иммунитета и воспаления [2, 12]. Более того, доказательство продукции ряда гормонов ТК не внесло ясности в понимание — позитивно или негативно сказывается этот



синтез гормонов ТК на продукцию гормонов эндокриноцитами из микроокружения и служит ли исключительно коммуникативным целям или тем самым ТК активируют высокоспециализированные клетки иммунной системы и каков механизм этой активации.

Так, в экспериментальной животной модели было представлено, что в эндометриоидных очагах плотность ТК выше, как и их количество в перитонеальной жидкости, в сравнении со здоровыми животными [7]. Выявлено снижение ТК и увеличение эозинофилов при синдроме поликистозных яичников [8]. Об участии гистамина, продукта дегрануляции ТК, в овуляции впервые было доказано в 1988 г. Thibault и Levasseur [11]. В 1998 г. в эксперименте на животной модели было доказано, что ТК участвуют в реализации действия эстрогенов, таких как рост и пролиферации клеток в матке в результате действия гепарина и гистамина [5]. В ряде других исследований доказано влияние эстрадиола и прогестерона на миграцию ТК в матку и их дегрануляцию, что далее может повлиять на имплантацию эмбриона [6]. При помощи электронной микроскопии были исследованы 16-недельные яичники плодов человека, было высказано предположение, что макрофаги и ТК могут являться локальными модуляторами синтеза стероидов [9]. Обнаружено, что периваскулярно расположенные ТК экспрессируют рецепторы для нейротрансмиттеров, нейропептидов, гормонов – кортикостероидов, кортиколиберина,  $17\beta$ -эстрадиола,  $\beta$ -эндорфина, адреналина, лептина, мелатонина, паратгормона [10]. Этиологический фактор, приводящий к изменению фенотипа ТК и заставляющий избирательно секретировать определенные лиганды при различных условиях, в настоящее время неизвестен [10]. На экспериментальных моделях животных при индуцированном тиреотоксикозе выявлено увеличение  $IFN\gamma$ , активная интерфолликулярная инфильтрация и дегрануляция ТК [13]. При индуцированном тиреотоксикозе и гипотиреозе происходит интратиреоидная дегрануляция ТК и нарушение баланса  $IFN\gamma/IL-10$  [13]. Большинство исследований проведено на экспериментальных животных моделях, что свидетельствует о необходимости дальнейших исследований функций ТК в первичных клеточных культурах.

**Целью исследования** является изучение гормонпродуцирующей и цитокинпродуцирующей функции тучных клеток в первичной культуре в различных средах, моделирующих определенные гормональные условия, моделирование уровня гормонов в фолликулярной жидкости в момент

овуляции для выявления участия ТК в развитии синдрома поликистозных яичников (СПКЯ).

## Материалы и методы

Исследование одобрено Междисциплинарным этическим комитетом ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России (протокол № 9 от 16.05.2022 г.). Использовали постоянную линию тучных клеток человека НМС-1 (Human mast cell, АТСС). Биомассу ТК наращивали до эксперимента в среде IMDM (модифицированная по Дульбекко среда Игла, Sigma-Aldrich, США) с добавлением 20%-ной эмбриональной бычьей сыворотки FBS (Himedia, Индия), смеси заменимых аминокислот MEM NEAA (Gibco, США), смеси незаменимых аминокислот MEM EAA (Sigma-Aldrich, США), 1 мМ пирувата натрия, 100 ед/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина (Gibco, США). Затем клетки рассаживали в 6-луночный планшет с тремя видами сред: № 1 – содержала среду IMDM с добавками, описанными выше; среда № 2 – IMDM с добавками и гормонами – 7,5 мкг/мл дидрогестерона (АО «Верофарм», Россия), 0,00625 МЕ/мл лютеинизирующего гормона (Merck Serono Europe Ltd., Великобритания), 0,0125 МЕ/мл фолликулостимулирующего гормона (Merck Serono Europe Ltd., Великобритания) и 1,25 мкг/мл эстрадиол (Delpharm Lille SAS, Франция) имитировала содержание гормонов в фолликулярной жидкости во время овуляции у здоровых доноров; среда № 3 – среда IMDM с добавками и гормонами – 0,00625 МЕ/мл лютеинизирующего гормона, 0,0125 МЕ/мл фолликулостимулирующего гормона и 2,5 мкг/мл эстрадиол и дегидроэпиандростерона 5 мкг/мл, имитировала содержание гормонов в фолликулярной жидкости во время овуляции, как у пациенток с синдромом поликистозных яичников. Состояние клеток определяли с помощью флуоресцентных красителей с последующей проточной цитометрией перед посадкой клеток через 3 и 7 суток. Тучные клетки собирали из лунок планшета, осаждали центрифугированием при 500 g в течение 5 мин при комнатной температуре. К осадкам клеток из индивидуальных лунок добавляли 100 мкл смеси красителей на фосфатном буфере (Sigma-Aldrich, США): 4',6-диамидино-2-фенилиндол (Sigma-Aldrich, США) в конечной концентрации 1 мкг/мл для окрашивания мертвых клеток, H2DCFDA (Sigma-Aldrich, США) в конечной концентрации 10 мкг/мл для окрашивания клеток с функционально-активными митохондриями, TO-PRO-3™ (Thermo Scientific, США) в конечной концентрации 1 мкМ для окра-

шивания апоптотических клеток. Окрашивание производили в течение 10 мин при комнатной температуре. После этого суспензии анализировали на проточном цитофлуориметре CytoFLEX S (Beckman Coulter, США), подключенном к компьютеру с лицензионным программным обеспечением CytExpert (v. 2.6, Beckman Coulter, США). Для анализа использовали 10 тыс. событий. Смену среды проводили каждые 3 суток. Среду после культивирования исследовали на содержание эстрадиола, прогестерона, тестостерона, IL-6.

## Результаты и обсуждение

При анализе результатов проточной цитометрии, представленных на рисунке 1, нами продемонстрировано состояние ТК в первичной культуре, помещенной в различные среды, описанные выше. Количество активных тучных клеток на 3-и сутки эксперимента практически одинаково во всех средах: до эксперимента количество активных клеток 88,2%, на третьи сутки в среде № 1 их 93,5%, в среде № 2 активных ТК 94,1%, в среде № 3 активных ТК 93,9%, что свидетельствует об их нормальной переносимости

добавления гормональных препаратов. На седьмые сутки эксперимента ситуация изменилась: в среде № 1 количество активных ТК стало 48%, в среде № 2 их уже 67% и в среде № 3 количество активных клеток составило 66,8%. Следовательно, добавление в среду эстрогенов, прогестерона и тестостерона не угнетало активность ТК, а наоборот, способствовало их активации. Показатели уровня гормонов и IL-6 при культивировании ТК в различных средах представлены на рисунках 1, 2, 3.

Показатели практически всех гормонов в культуре ТК изменялись в зависимости от микроокружения ТК и времени продолжения эксперимента. Показатель прогестерона не изменился в среде № 1 без добавления гормонов и в среде № 3 с добавлением гормонов как при СПКЯ. В среде № 2 с созданием уровня гормонов как у здоровых доноров на 3-и и 7-е сутки произошло снижение показателя прогестерона в 4 раза в сравнении с исходными данными, но он оставался в 2 раза выше, чем в среде № 3. Все данные по содержанию прогестерона в культурах ТК могут свидетельствовать об отсутствии дополнительной се-

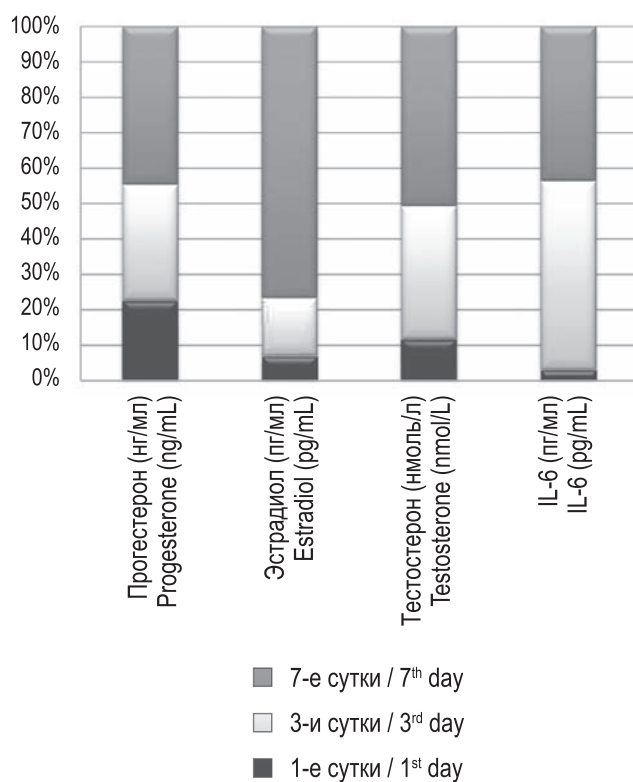


Рисунок 1. Содержание гормонов и IL-6 в среде № 1 при культивировании тучных клеток

Figure 1. Content of hormone and IL-6 levels in medium No. 1 during mast cells cultivation

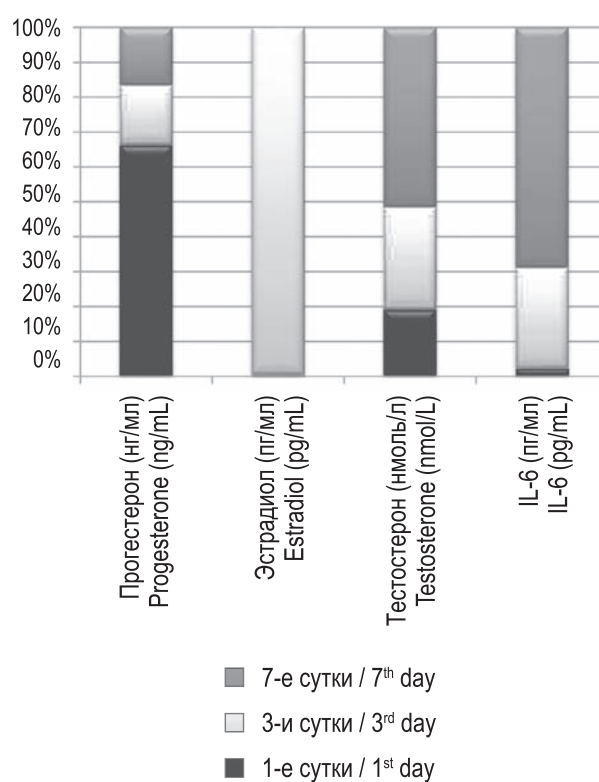


Рисунок 2. Содержание гормонов и IL-6 в среде № 2 при культивировании тучных клеток

Figure 2. Content of hormone and IL-6 levels in medium No. 2 during mast cells cultivation



креции гормона тучными клетками в течение 7 суток нашего эксперимента.

Уровень эстрадиола прогрессивно нарастал в течение 7 суток эксперимента в каждой среде, что, собственно, служит дополнительным доказательством продукции эстрогенов тучными клетками [5, 7, 9]. В среде № 1, не содержащей стероидных гормонов, а только ТК и среду IMDM с негормональными добавками на 7-е сутки уровень эстрадиола вырос более чем в 80 раз, в сравнении с показателем уровня эстрадиола до размещения ТК в среду (рис. 1). В среде № 2, с добавлением гормонов как в фолликулярной жидкости здоровых доноров, ТК повысили уровень эстрадиола в 40 раз к седьмым суткам эксперимента (рис. 2). В культуре тучных клеток и среде № 3 с добавлением гормонов как у пациенток с СПКЯ в фолликулярной жидкости, уровень эстрадиола увеличивался более чем в 35 раз (рис. 3). Более того, следует отметить, что уровни ЛГ и ФСГ в 1-й среде были достаточно низкими, а во 2-й и 3-й средах аналогичные показатели были сравнимы между собой и значимо не повышались к концу эксперимента, что доказывает независимый от них синтез эстрадиола ТК *de novo* и требует дальнейшего изучения, так как ранее подобных исследований не проводилось.

Показатель тестостерона на 3-и сутки во всех трех средах с ТК нарастал и к 7-м суткам культивирования ТК в разных средах достигал своего максимального уровня. Тестостерон увеличился в среде № 1 более чем в 3 раза (рис. 1). В среде № 2 значения тестостерона увеличивались к 7-м суткам в 2,5 раза, а в среде № 3 показатель тестостерона увеличился максимально из всех в 8 раз (рис. 2, 3). Для доказательства самостоятельного синтеза тестостерона тучными клетками *de novo* требуется еще ряд экспериментов, так как значимо высокие были получены уровни эстрадиола. Кроме того, значимым на наш взгляд является полученное соотношение эстрадиол/тестостерон — в 1-й культуральной среде, где тучные клетки культивировались без добавления половых гормонов оно было физиологическим и составило 201/1, во второй и третьей средах соотношение было более высоким: 84000/1 и 1661/1 соответственно.

Показатели IL-6 во всех средах с культурой ТК значимо нарастали к 7-м суткам, но не превышали физиологические нормы цитокина у здоровых лиц, за исключением среды из культуры ТК с содержанием гормонов как при СПКЯ. Существенным доказательством самостоятельного синтеза цитокина тучными клетками (рис. 1, 2, 3) является его постепенное повышение во всех культу-

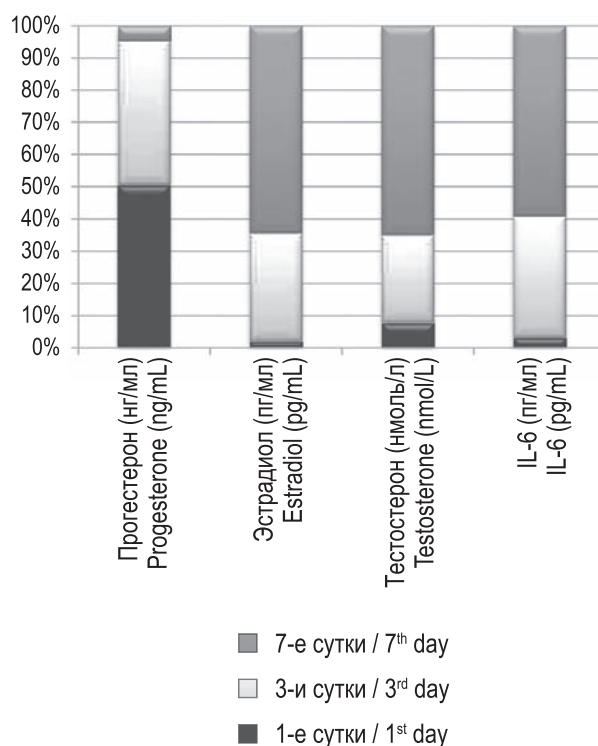


Рисунок 3. Содержание гормонов и IL-6 в среде № 3 при культивировании тучных клеток

Figure 3. Content of hormone and IL-6 levels in medium No. 3 during mast cells cultivation

ральных средах без дополнительной стимуляции антигенами на 3-и сутки и значимое нарастание по сравнению с 1-ми сутками к концу эксперимента на 7-е сутки, это не только не противоречит литературным данным [2], но и подтверждает роль IL-6 в патогенезе СПКЯ [1].

## Заключение

В ряде исследований было высказано предположение и доказано, что тучные клетки влияют на репродуктивную систему [3, 5, 6, 7], в нашем исследовании получены доказательства способности тучных клеток не только акцептировать половые стероиды, но и реагировать на их содержание в микроокружении значимым нарастанием концентрации половых стероидов и IL-6 в культуральной среде. Значимое увеличение содержания эстрадиола, тестостерона и IL-6 в первичной культуре тучных клеток НМС-1 в различных средах, моделирующих определенные гормональные условия, зафиксированное нами, является подтверждением активного участия тучных клеток в репродуктивных процессах и, вполне вероятно, самостоятельного синтеза ТК указанных медиаторов, что потребует еще ряд экспериментов.

## Список литературы / References

1. Borthakur A., D Prabhu Y., Valsala Gopalakrishnan A. Role of IL-6 signalling in Polycystic Ovarian Syndrome associated inflammation. *J. Reprod. Immunol.*, 2020, Vol. 141, 103155. doi: 10.1016/j.jri.2020.103155.
2. da Silva E.Z., Jamur M.C., Oliver C. Mast cell function: a new vision of an old cell. *J. Histochem. Cytochem.*, 2014, Vol. 62, no. 10, pp. 698-738.
3. Frungieri M.B., Calandra R.S., Mayerhofer A., Matzkin M.E. Cyclooxygenase and prostaglandins in somatic cell populations of the testis. *Reproduction*, 2015, Vol. 149, no. 4, pp. 169-180.
4. Guhl S., Artuc M., Zuberbier T., Babina M. Testosterone exerts selective anti-inflammatory effects on human skin mast cells in a cell subset dependent manner. *Exp. Dermatol.*, 2012, Vol. 21, no. 11, pp. 878-880.
5. Gunin A.G., Sharov A.A. Role of mast cells in oestradiol effects on the uterus of ovariectomized rats. *J. Reprod. Fertil.*, 1998, Vol. 113, no. 1, pp. 61-68.
6. Jensen F., Woudwyk M., Teles A., Woidacki K., Taran F., Costa S., Malfertheiner S.F., Zenclussen A.C. Estradiol and progesterone regulate the migration of mast cells from the periphery to the uterus and induce their maturation and degranulation. *PLoS One*, 2010, Vol. 5, no. 12, 14409. doi: 10.1371/journal.pone.0014409.
7. McCallion A., Nasirzadeh Y., Lingegowda H., Miller J.E., Khalaj K., Ahn S., Monsanto S.P., Bidarimath M., Sisnett D.J., Craig A.W., Young S.L., Lessey B.A., Koti M., Tayade C. Estrogen mediates inflammatory role of mast cells in endometriosis pathophysiology. *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 13, 961599. doi: 10.3389/fimmu.2022.961599.
8. Na Z., Guo W., Song J., Feng D., Fang Y., Li D. Identification of novel candidate biomarkers and immune infiltration in polycystic ovary syndrome. *J. Ovarian Res.*, 2022, Vol. 15, no. 1, 80. doi: 10.1186/s13048-022-01013-0.
9. Nottola S.A., Makabe S., Stallone T., Macchiarelli G., Correr S., Motta P.M. Ultrastructure and distribution of interstitial glandular cells and associated elements in human fetal ovaries. *Arch. Histol. Cytol.*, 2000, Vol. 63, no. 4, pp. 345-355.
10. Theoharides T.C. Neuroendocrinology of mast cells: Challenges and controversies. *Exp. Dermatol.*, 2017, Vol. 26, no. 9, pp. 751-759.
11. Thibault C., Levasseur M.C. Ovulation. *Am. J. Hum. Reprod.*, 1988, Vol. 3, no. 4, pp. 513-523.
12. Zatterale F., Longo M., Naderi J., Raciti G.A., Desiderio A., Miele C., Beguinot F. Chronic Adipose Tissue Inflammation Linking Obesity to Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Front. Physiol.*, 2020, Vol. 10, 1607. doi: 10.3389/fphys.2019.01607.
13. Zdor V.V., Geltser B.I., Eliseikina M.G., Markelova E.V., Tikhonov Y.N., Plekhova N.G., Karaulov A.V. Roles of thyroid hormones, mast cells, and inflammatory mediators in the initiation and progression of autoimmune thyroid diseases. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2020, Vol. 181, no. 9, pp. 715-726.

### Авторы:

**Валикова О.В.** — младший научный сотрудник ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; врач-эндокринолог ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»; Клиника «Пластик хирургия», г. Владивосток, Россия

**Здор В.В.** — д.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; врач-эндокринолог, Клиника диабета и эндокринных заболеваний, г. Владивосток, Россия

**Тихонов Я.Н.** — старший преподаватель кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

**Борода А.В.** — к.б.н., старший научный сотрудник, заместитель директора по научной работе ФГБУН «Национальный научный центр морской биологии имени А.В. Жирмунского» Дальневосточного отделения Российской академии наук, г. Владивосток, Россия

### Authors:

**Valikova O.V.**, Junior Research Associate, Pacific State Medical University; Clinical Endocrinologist, Regional Clinical Hospital No. 2; "Plastek Surgery" Clinic, Vladivostok, Russian Federation

**Zdor V.V.**, PhD, MD (Medicine), Leading Research Associate, Pacific State Medical University; Clinical Endocrinologist, Clinic for Diabetes and Endocrine Diseases, Vladivostok, Russian Federation

**Tikhonov Ya.N.**, Senior Lecturer, Department of Pathological Anatomy, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

**Boroda A.V.**, PhD (Biology), Senior Research Associate, Deputy Director for Research, A. Zhirmunsky National Scientific Center of Marine Biology, Far East Branch, Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russian Federation

Поступила 31.07.2024  
Принята к печати 06.08.2024

Received 31.07.2024  
Accepted 06.08.2024

## ИММУНОГЛОБУЛИН E, ЕГО ЗНАЧЕНИЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ДЕРМАТОЗАХ (ПСОРИАЗ И ВИТИЛИГО)

Жанабаева Г.У.<sup>1</sup>, Ахмеджанова З.И.<sup>2</sup>, Мулдабекова К.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Каракалпакский Республиканский территориальный филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии, г. Нукус, Каракалпакстан, Республика Узбекистан

<sup>2</sup> Институт иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан

<sup>3</sup> Ташкентский фармацевтический институт, г. Ташкент, Республика Узбекистан

**Резюме.** Целью исследования явилось выявление изменений иммуноглобулин E (IgE) у пациентов с хроническими дерматозами (псориаз и витилиго). В исследовании участвовали 168 пациента с псориазом и витилиго, в возрасте от 18 до 65 лет, проходивших лечение в Каракалпакском филиале Республиканского специализированного научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии. Показатели IgE определялись методом иммуноферментного анализа (АО «Вектор-Бест», Россия). Анализ результатов выявил повышение уровня IgE у определенного количества больных при всех формах псориаза. Установлено повышение уровня IgE больше на прогрессирующей стадии ( $191,8 \pm 42,95$  МЕ/мл), что в 16 раз превышало значения показателей контрольной группы. На стационарной стадии уровень IgE в сыворотке крови в 10 раз превышал контрольные показатели и составил  $116,72 \pm 20,55$  МЕ/мл. Таким образом, проведенные нами исследования показали, что у пациентов с псориазом, проживающих в регионе Приаралья, отмечается достоверное повышение концентрации IgE в сыворотке крови (в 13-19 раз). Наибольшее повышение сывороточного IgE выявлено у больных эритродермией – в 19 раз. Анализ результатов содержания IgE при витилиго выявил его повышение у меньшей части пациентов. Анализ состояния пациентов с повышенными показателями IgE при витилиго установил, что у данных пациентов, была сопутствующая аллергопатология в виде аллергического ринита и атопического дерматита. Проведенные исследования подтверждают выраженность изменений параметров иммунной системы с включением компенсаторных и реактивных механизмов.

### Адрес для переписки:

Жанабаева Гулаш Усеновна  
Каракалпакский Республиканский территориальный  
филиал Республиканского специализированного  
научно-практического медицинского центра  
дерматовенерологии и косметологии  
230100, Республика Узбекистан, г. Нукус,  
ул. Найман, 3.  
E-mail: gulya\_zhanabaeva@mail.ru

### Address for correspondence:

Gulash U. Zhanabayeva  
Karakalpak Branch of Republican Specialized  
Medical Center of Dermatology and Cosmetology  
3 Nayman St  
Nukus, Karakalpakstan  
230100 Republic of Uzbekistan  
E-mail: gulya\_zhanabaeva@mail.ru

### Образец цитирования:

Г.У. Жанабаева, З.И. Ахмеджанова, К.А. Мулдабекова  
«Имуноглобулин E, его значение при хронических  
дерматозах (псориаз и витилиго)» // Российский  
иммунологический журнал, 2025. Т. 28, № 2. С. 195-200.  
doi: 10.46235/1028-7221-17046-IEA

© Жанабаева Г.У. и соавт., 2025  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### For citation:

G.U. Zhanabaeva, Z.I. Akhmedzhanova, K.A. Muldabekova  
“Immunoglobulin E and its significance in chronic dermatoses  
(psoriasis and vitiligo)”, Russian Journal of Immunology/  
Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2025, Vol. 28, no. 2,  
pp. 195-200.  
doi: 10.46235/1028-7221-17046-IEA

© Zhanabaeva G.U. et al., 2025  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-17046-IEA

мов, активации клеточных аутоиммунных процессов у пациентов с дерматозами, которые меняются по силе выраженности в зависимости от тяжести течения.

При проведении анализа изменений уровня IgE в зависимости от клинической формы псориаза было выявлено изменение уровня IgE при всех клинических формах псориаза. Наибольшее повышение сывороточного IgE установлено у пациентов с эритродермией ( $230 \pm 76,91$  МЕ/мл), что в 19 раз превышает результаты практически здоровых лиц, при псориатической артропатии ( $185 \pm 44,36$  МЕ/мл) и ониходистрофии ( $178,33 \pm 43,43$  МЕ/мл) – в 15 раз, при вульгарной форме ( $157,77 \pm 34,61$  МЕ/мл) – в 13 раз, при ладонно-подошвенной форме ( $95,4 \pm 23,05$  МЕ/мл) – в 8 раз.

При исследовании уровня IgE при витилиго выявлено повышение результатов у 27% в общей группе больных, у 63% результаты были в пределах нормы. Анализ пациентов с повышенными уровнями IgE установил, что у данных пациентов была выявлена сопутствующая аллергопатология – в виде аллергического ринита и атопического дерматита. У пациента с наиболее высоким показателем IgE была отягощенная наследственность – отец был болен псориазом.

*Ключевые слова:* хронические дерматозы, псориаз, витилиго, иммуноглобулин E, регион Приаралье

## IMMUNOGLOBULIN E AND ITS SIGNIFICANCE IN CHRONIC DERMATOSES (PSORIASIS AND VITILIGO)

Zhanabaeva G.U.<sup>a</sup>, Akhmedzhanova Z.I.<sup>b</sup>, Muldabekova K.A.<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Karakalpak Branch of Republican Specialized Medical Center of Dermatology and Cosmetology, Nukus, Republic of Uzbekistan

<sup>b</sup> Institute of Human Immunology and Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

<sup>c</sup> Tashkent Pharmaceutical Institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan

**Abstract.** The aim of the present study was to specify changes in immunoglobulin E (IgE) in patients with chronic dermatoses (psoriasis and vitiligo). The study involved 168 patients with psoriasis and vitiligo, aged 18 to 65 years, undergoing treatment at the Karakalpak branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology. IgE levels were determined by means of enzyme-linked immunosorbent assay method (“Vector Best”, Russian Federation). Analysis of the results has revealed an increase in IgE levels in a certain number of patients with different clinical forms of psoriasis. It was established that the IgE level was higher during the progressive stage ( $191.8 \pm 42.95$  IU/mL), being 16-fold higher than the values in control group. At the stationary stage, the IgE level in the serum was 10 times higher than the control values, averaging  $116.72 \pm 20.55$  IU/mL. Hence, our studies have shown that the patients with psoriasis living in the Aral region exhibit a significant increase in IgE concentration in blood serum (13 to 19-fold over controls). The highest increase in serum IgE was found in patients with erythroderma (19 times over normal range). Analysis of IgE levels in vitiligo revealed an increase in a smaller subgroup of patients. Analysis of patients with elevated IgE levels in vitiligo has shown that these patients had concomitant allergic conditions, i.e., allergic rhinitis and atopic dermatitis. The conducted studies confirm the severity of changes in immune system parameters, including compensatory and reagin-mediated mechanisms, along with activation of cellular autoimmune processes in patients with dermatoses, which vary in intensity depending on clinical severity of the condition. When analysing the changes in IgE levels depending on clinical form of psoriasis, an increase in IgE levels was found in all clinical forms of psoriasis. The highest increase in serum IgE was observed in patients with erythroderma ( $230 \pm 76.91$  IU/mL), which is 19 times higher than in practically healthy individuals. In psoriatic arthropathy ( $185 \pm 44.36$  IU/mL) and onychodystrophy ( $178.33 \pm 43.43$  IU/mL), it was 15 times higher. In the patients with psoriasis vulgaris, IgE level was 13 times higher ( $157.77 \pm 34.61$  IU/mL), and in the palmoplantar form 8 times higher than in



controls ( $95.4 \pm 23.05$  IU/mL). Upon study of IgE levels in vitiligo, an increase was found in 27% of the total group, whereas 63% showed normal IgE levels. Analysis in the patients with elevated IgE levels revealed that these patients had concomitant allergic pathology manifesting with allergic rhinitis and atopic dermatitis. The patient with the highest IgE level had a family history of psoriasis, i.e., his father had psoriasis.

*Keywords: dermatosis, psoriasis, vitiligo, immunoglobulins E, Aral region*

## Введение

Проблема хронических дерматозов остается одной из наиболее значимых в связи с распространенностью патологии во всех возрастных группах, неукоснительным ростом заболеваемости [5], частыми рецидивами, отсутствием стойкой ремиссии, увеличением количества больных тяжелыми, резистентными к лечению формами. Витилиго и псориаз рассматривают как дерматозы, в основе которых лежит аутоиммунный органоспецифический процесс, опосредованный Т-лимфоцитами [3]. Актуальность проблемы определяется чрезвычайной распространенностью этого дерматоза – среди населения земного шара заболевание встречается с частотой до 8,8%. Общая эффективность лечения витилиго не превышает 80%, при этом рецидивирование процесса может составлять 75% [1]. Проведенный нами анализ распространенности социально значимых дерматозов в Каракалпакстане показал, что удельный вес псориаза и витилиго составляет 12,9% и 12,2% соответственно. По данным современной научной литературы, этиология и многие аспекты патогенеза псориаза и витилиго до настоящего времени остаются окончательно неясными и при анализе имеют много общего. По мнению отечественных и зарубежных исследователей в развитии как витилиго, так и псориаза имеет значение комплекс воздействия на организм эндо- и экзогенных факторов, приводящих к запуску иммунных, нейроэндокринных, нейрогуморальных нарушений, которые приводят к изменениям микроциркуляции в коже [2, 4, 11, 14]. В последнее время большое внимание уделяют результатам специфического аллергологического обследования больных ПС. Однако данные о концентрации общего иммуноглобулина Е при псориазе весьма противоречивы. В одних исследованиях сообщается о повышении концентрации общего IgE в сыворотке крови [13], в то время как в других исследованиях отсутствуют статистически значимые различия в концентрации общего IgE

у больных ПС и контрольной группы [10]. Некоторые исследователи отмечают, что более высокие концентрации общего IgE ассоциированы с длительностью повреждения кожи при ПС и коррелируют с тяжестью клинического течения заболевания [11].

Следовательно, вопрос об изменении концентрации общего IgE при данных дерматозах остается открытым и требует дальнейшего изучения с позиции его влияния на патогенез, течение заболевания.

**Цель исследования** – сравнительное изучение уровня IgE при хронических дерматозах (псориаз и витилиго).

## Материалы и методы

Нами было обследовано 168 пациента с псориазом и витилиго, в возрасте от 18 до 65 лет, проходивших лечение в Каракалпакском филиале Республиканского специализированного научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии. У всех пациентов было получено добровольное письменное согласие на проведение диагностических мероприятий. Все пациенты были обследованы клинически и лабораторно (общий анализ крови, ферменты, билирубин, сахар крови). Для определения концентрации IgE в сыворотке крови использовали наборы реагентов для иммуноферментного анализа производства фирмы АО «Вектор-Бест». Статистическую обработку полученных результатов проводили стандартными программами из пакета Microsoft Office Excel 2003.

## Результаты и обсуждение

Анализ распределения по полу показал, что количество женщин 46 (62%) было выше, чем мужчин – 28 (38%) среди больных с псориазом. Больные с витилиго количество мужчин 28 (64%) было выше, чем женщин 16 (36%).

Результаты клинических исследований установили, что у пациентов, проживающих в реги-

оне Приаралья вульгарная форма псориаза выявлена в 89%, ладонно-подошвенная форма в 11%, псориатический артрит выявлен у 12%, эритродермия у 8% обследованных пациентов. У большей части обследованных установлена прогрессирующая форма псориаза (в 85% случаев). Стационарная стадия установлена в 15% случаев.

Общее количество больных с витилиго – 44. Акрофасциальная форма – 20 больных (45%), сегментарная форма – 14 (32%), фокальная форма – 5 (11%), вульгарная форма – 3 (7%), болезнь Сеттона – 2 (5%).

При проведении анализа изменений уровня IgE в зависимости от клинической формы псориаза было выявлено изменение уровня IgE при всех клинических формах псориаза. Наибольшее повышение сывороточного IgE установлено у пациентов с эритродермией ( $230 \pm 76,91$  МЕ/мл), что в 19 раз превышает результаты практически здоровых лиц, при псориатической артропатии ( $185 \pm 44,36$  МЕ/мл) и ониходистрофии ( $178,33 \pm 43,43$  МЕ/мл) – в 15 раз, при вульгарной форме ( $157,77 \pm 34,61$  МЕ/мл) – в 13 раз, при ладонно-подошвенной форме ( $95,4 \pm 23,05$  МЕ/мл) – в 8 раз.

При исследовании уровня IgE при витилиго выявлено повышение результатов у 27% в общей группе больных, у 63% результаты были в пределах нормы. Анализ пациентов с повышенными уровнями IgE установил, что у данных пациентов данных пациентов была выявлена сопутствующая аллергопатология – в виде аллергического ринита и атопического дерматита. У пациента с наиболее высоким показателем IgE была отягощенная наследственность – отец был болен псориазом.

Анализ результатов в зависимости от стадии заболевания выявил значительные изменения у пациентов с псориазом, выявил повышение уровня IgE у определенного количества больных при всех формах, а также и установлено повышение уровня IgE больше на прогрессирующей стадии ( $191,8 \pm 42,95$  МЕ/мл), что в 16 раз превышало значения показателей контрольной группы. На стационарной стадии уровень IgE в сыворотке крови в 10 раз превышал контрольные показатели и составил  $116,72 \pm 20,55$  МЕ/мл. Таким образом, проведенные нами исследования показали, что у пациентов с псориазом, проживающих в регионе Приаралья, отмечается достоверное повышение концентрации IgE в сыворотке крови (в 13-19 раз). Наиболь-

шее повышение сывороточного IgE выявлено у больных эритродермией – в 19 раз. У пациентов, находящихся на прогрессирующей стадии, отмечается наибольшее повышение в 16 раз, в сравнении со стационарной стадией. При анализе содержания IgE в зависимости от преобладания сезонных обострений наибольшее повышение IgE выявлено при зимнем типе.

Анализ результатов содержания IgE при витилиго выявил его повышение у меньшей части пациентов. Анализ состояния пациентов с повышенными показателями IgE при витилиго установил, что у данных пациентов была сопутствующая аллергопатология в виде аллергического ринита и атопического дерматита. Изменение показателей содержания IgE при витилиго не зависело от формы заболевания, а больше зависело от сопутствующей патологии.

Проведенные исследования подтверждают выраженность изменений параметров иммунной системы с включением компенсаторных и реактивных механизмов, активации клеточных аутоиммунных процессов у пациентов с дерматозами, которые меняются по силе выраженности в зависимости от тяжести течения [11, 12, 15].

## Выводы

Проведенные исследования показали, что как при псориазе, так и при витилиго обнаружено повышение значений уровня IgE у определенного количества пациентов, что играет определенную роль в патогенезе псориаза и витилиго. Высокий уровень IgE может служить предиктором прогрессирования заболевания, что требует особого внимания врача при проведении лечения. По результатам анализа концентрации общего IgE в сыворотке крови повышенный уровень определяется больше у пациентов с псориазом, чем с витилиго, однако как при псориазе, так и при витилиго среднее значение общего IgE в сыворотке крови у больных связано с атопическим генезом. Эти данные свидетельствуют о том, что в иммунопатологической основе запуска дерматологического процесса при данных могут лежать атопические механизмы. В группе обследованных больных проявления атопии сочетались с дерматореспираторными проявлениями аллергии в виде аллергического ринита и атопического дерматита.

## Список литературы / References

1. Батчаева А.Х., Сампиев А.М., Денисенко О.Н. Витилиго: Современные представления об этиологии, патогенезе и подходы к лечению заболевания // Медико-фармацевтический журнал «Пульс», 2023. Т. 25, № 1. С. 89-95. [Batchaeva A.H., Sampiev A.M., Denisenko O.N. Vitiligo: Modern ideas about etiology, pathogenesis and approaches to treatment of the disease. *Mediko-farmatsevticheskiy zhurnal "Pul's" = Medical-Pharmaceutical Journal "Pulse"*, 2023, Vol. 25, no. 1, pp. 89-95. (In Russ.)]
2. Герейханова Л.Г., Ломоносов К.М., Мельникова Ю.Г. Результаты кислородно-озоновой терапии витилиго // Российский журнал кожных и венерических болезней, 2017. № 5. С. 290-292. [Gereihanova L.G., Lomonosov K.M., Melnikova Yu.G. Results of oxygen and ozone therapy Vitiligo. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney = Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*, 2017, no. 5, pp. 290-292. (In Russ.)]
3. Кочергин Н.Г., Парамонов А.А. Особенности репертуара Т-клеточных рецепторов при псориазе // Российский журнал кожных и венерических болезней, 2017. № 2. С. 97. [Kochergin N.G., Paramonov A.A. Features of the repertory of T-cellular receptors in psoriasis. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney = Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*, 2017, no. 2, p. 97. (In Russ.)]
4. Круглова Л.С., Львов А.Н., Пушкина А.В. Риски и предикторы развития псориатического артрита при псориазе и вопросы раннего назначения генно-инженерных биологических препаратов // Клиническая дерматология и венерология, 2020. Т. 19, № 3. С. 289-296. [Kruglova L.C., Lvov A.N., Pushkina A.V. Risks and predictors of psoriatic arthritis development in psoriasis and issues of early use of genetic engineering biological preparations. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Clinical Dermatology and Venereology*, 2020, Vol. 19, no. 3, pp. 289-296. (In Russ.)]
5. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Анализ состояния заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки в Российской Федерации за период 2003-2016 гг. // Вестник дерматологии и венерологии, 2017. № 6. С. 22-33. [Kubanov A.A., Kubanov A.A., Melekhina L.E., Bogdanova E.V. Analysis of the state of morbidity of skin diseases and subcutaneous cells in the Russian Federation for the period 2003-2016. *Vestnik dermatologii i venerologii = Journal of Dermatology and Venereology*, 2017, no. 6, pp. 22-33. (In Russ.)]
6. Birlea S.A., Jin Y., Bennett D.C., Herbstman D.M., Wallace M.R., McCormack W.T., Kemp E.H., Gawkrödger D.J., Weetman A.P., Picardo M., Leone G., Taïeb A., Jouary T., Ezzedine K., van Geel N., Lambert J., Overbeck A., Fain P.R., Spritz R.A. Comprehensive association analysis of candidate genes for generalized vitiligo supports XBP1, FOXP3, and TSLP. *J. Invest. Dermatol.*, 2011, Vol. 131, no. 2, pp. 371-381.
7. Cheong K.A., Chae S.C., Kim Y.S., Kwon H.B., Chung H.T., Lee A.Y. Association of thymic stromal lymphopoietin gene -847C>T polymorphism in generalized vitiligo. *Exp. Dermatol.*, 2009, Vol. 18, no. 12, pp. 1073-1075.
8. Dell'Anna M.L., Maresca V., Briganti S., Camera E., Falchi M., Picardo M. Mitochondrial impairment in peripheral blood mononuclear cells during the active phase of vitiligo. *J. Invest. Dermatol.*, 2001, Vol. 117, no. 4, pp. 908-913.
9. Gereykhanova L.G., Melnikova Y.G., Myzina K.A., Lomonosov K.M. The role of viruses in the pathogenesis of vitiligo hypothesis. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 2016, Vol. 7, no. 5, pp. 3087-3090.
10. Imran M., Laddha N.C., Dwivedi M., Mansuri M.S., Singh J., Rani R., Gokhale R.S., Sharma V.K., Marfatia Y.S., Begum R. Interleukin-4 genetic variants correlate with its transcript and protein levels in patients with vitiligo. *Br. J. Dermatol.*, 2012, Vol. 167, no. 2, pp. 314-323.
11. Martins C., Migayron L., Drullion C., Jacquemin C., Lucchese F., Rambert J., Merhi R., Michon P., Taïeb A., Rezvani H.-R., de Rinaldis E., Seneschal J., Boniface K. Vitiligo skin T cells are prone to produce type 1 and type 2 cytokines to induce melanocyte dysfunction and epidermal inflammatory response through jak signaling. *J. Invest. Dermatol.*, 2022, Vol. 142, no. 4, pp. 1194-1205.
12. Ovcina-Kurtovic N., Kasumagic-Halilovic E. Serum levels of total immunoglobulin E in patients with psoriasis: relationship with clinical type of disease. *Med. Arh.*, 2010, Vol. 64, pp. 28-29.

13. Ünal E.S., Gül Ü., Dursun A.B., Öner Erkekol F. Prediction of atopy via total immunoglobulin E levels and skin prick tests in patients with psoriasis. *Turk. J. Med. Sci.*, 2017, Vol. 47, no. 2, pp. 577-582.
14. Vaccaro M., Cicero F., Mannucci C., Calapai G., Spatari G., Barbuzza O., Cannavò S.P., Gangemi S. IL-33 circulating serum levels are increased in patients with non-segmental generalized vitiligo. *Arch. Dermatol. Res.*, 2016, Vol. 308, no. 7, pp. 527-530.
15. Weryńska-Kalemba M., Filipowska-Grońska A., Kalemba M., Krajewska A., Grzanka A., Bożek A., Jarzab J. Analysis of selected allergic reactions among psoriatic patients. *Postepy Dermatol. Alergol.*, 2016, Vol. 33, no. 1, pp. 18-22.

---

**Авторы:**

**Жанабаева Г.У.** — к.м.н., врач высшей категории Каракалпакского Республиканского территориального филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии, г. Нукус, Каракалпакстан, Республика Узбекистан

**Ахмеджанова З.И.** — д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории физиологии иммунитета, Институт иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан

**Мулдабекова К.А.** — студентка, Ташкентский фармацевтический институт, г. Ташкент, Республика Узбекистан

**Authors:**

**Zhanabayeva G.U.**, PhD (Medicine), Doctor, Karakalpak Branch of Republican Specialized Medical Center of Dermatology and Cosmetology, Nukus, Republic of Uzbekistan

**Akhmedzhanova Z.I.**, PhD, MD (Medicine), Senior Research Associate, Institute of Human Immunology and Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

**Muldabekova K.A.**, Student, Tashkent Pharmaceutical Institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan

---

Поступила 31.07.2024  
Принята к печати 06.08.2024

Received 31.07.2024  
Accepted 06.08.2024



## ОПРЕДЕЛЕНИЕ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКИХ Th2A-КЛЕТОК В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

**Блинова Е.А., Леонова М.И., Непомнящих В.М., Демина Д.В.**

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

**Резюме.** Во всем мире, в том числе и в России, отмечается рост заболеваемости аллергическими заболеваниями. Наиболее распространенными среди аллергических заболеваний являются аллергический ринит, атопический дерматит и бронхиальная астма. Несмотря на различия в проявляющихся симптомах, в основе патогенеза всех аллергических заболеваний лежит активация Th2-звена иммунного ответа. При ответе на аллерген образуется гетерогенная популяция CD4<sup>+</sup> лимфоцитов. Недавно группой исследователей была охарактеризована отдельная популяция терминально дифференцированных аллерген-специфических Т-клеток, которые ко-экспрессировали CRTh2 и CD161 и продуцировали на высоком уровне IL-5 и IL-9. Данная популяция получила название проаллергических «Th2A» клеток.

Целью данной работы было исследовать содержание аллерген-специфических Th2A-клеток и Th2-лимфоцитов при аллергической бронхиальной астме, атопическом дерматите и аллергическом рините.

В исследование вошли 10 пациентов с аллергическим ринитом, 9 пациентов с атопическим дерматитом, 12 пациентов с аллергической БА и 8 условно здоровых доноров. Фенотипирование Th2A-клеток (CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>CRTh2<sup>+</sup>CD161<sup>+</sup>) и Th2-лимфоцитов (CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup>CRTh2<sup>+</sup>) проводили методом проточной цитофлуориметрии из выделенных из гепаринизированной крови мононуклеарных клеток.

Достоверные отличия по количеству Th2-лимфоцитов как между показателем доноров и показателями во всех группах пациентов с аллергическими заболеваниями, так и между группами пациентов с различными аллергическими заболеваниями отсутствовали. Увеличение числа Th2A-клеток по сравнению с показателем условно здоровых доноров в 3–4 раза наблюдалось в группах пациентов с аллергическим ринитом, атопическим дерматитом и в 2 раза — в группе пациентов с бронхиальной астмой. Кроме того, у пациентов с аллергическим ринитом и у пациентов с атопическим дерматитом уровень

---

**Адрес для переписки:**

*Блинова Елена Андреевна  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт  
фундаментальной и клинической иммунологии»  
630099, Россия, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14.  
Тел.: 8 (383) 227-01-35.  
Факс: 8 (383) 222-70-28.  
E-mail: blinovaelena-85@yandex.ru*

**Address for correspondence:**

*Elena A. Blinova  
Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology  
14 Yadrintsevskaya St  
Novosibirsk  
630099 Russian Federation  
Phone: +7 (383) 227-01-35.  
Fax: +7 (383) 222-70-28.  
E-mail: blinovaelena-85@yandex.ru*

---

**Образец цитирования:**

*Е.А. Блинова, М.И. Леонова, В.М. Непомнящих,  
Д.В. Демина «Определение аллерген-специфических  
Th2A-клеток в периферической крови пациентов  
с аллергическими заболеваниями» // Российский  
иммунологический журнал, 2025. Т. 28, № 2. С. 201–206.  
doi: 10.46235/1028-7221-17054-DOA*

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

**For citation:**

*E.A. Blinova, M.I. Leonova, V.M. Nepomnyashikh,  
D.V. Demina “Detection of allergen-specific Th2A-cells in  
peripheral blood of patients with allergic diseases”, Russian  
Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskiy  
Zhurnal, 2025, Vol. 28, no. 2, pp. 201–206.  
doi: 10.46235/1028-7221-17054-DOA*

© Blinova E.A. et al., 2025  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-17054-DOA

аллерген-специфических Th2A-клеток был достоверно выше, чем у пациентов с бронхиальной астмой. Что отражает участие Th2A-клеток в патогенезе аллергических заболеваний. Th2A-клетки также можно рассматривать в качестве перспективного маркера для диагностики течения аллергического заболевания и оценки эффективности терапии, что требует проведения дальнейших исследований.

*Ключевые слова:* T-лимфоциты, аллерген-специфические Th2A-клетки, бронхиальная астма, аллергический ринит, atopический дерматит, проточная цитофлуориметрия

## DETECTION OF ALLERGEN-SPECIFIC Th2A-CELLS IN PERIPHERAL BLOOD OF PATIENTS WITH ALLERGIC DISEASES

Blinova E.A., Leonova M.I., Nepomnyashikh V.M., Demina D.V.

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

**Abstract.** There is an increase in the incidence of allergic diseases all over the world including Russia. The most common allergic disorders are allergic rhinitis, atopic dermatitis and bronchial asthma. Despite the differences in symptoms, the pathogenesis of all allergic diseases is based on activation of the Th2 immune response. A heterogeneous population of CD4<sup>+</sup> lymphocytes is developed in response to allergen. Recently, a group of researchers described a population of terminally differentiated allergen-specific T cells that co-express CRTh2, CD161, and produced high levels of IL-5 and IL-9. This population was called pro-allergic “Th2A” cells. The aim of the present work was to assess the contents of allergen-specific Th2A cells and Th2 lymphocytes in allergic bronchial asthma, atopic dermatitis and allergic rhinitis. The study included 10 patients with allergic rhinitis, 9 cases of atopic dermatitis, 12 patients with allergic bronchial asthma and 8 healthy individuals. Phenotyping of Th2A cells (CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup>CD27-CRTh2<sup>+</sup>CD161<sup>+</sup>) and Th2 lymphocytes (CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup>CRTh2<sup>+</sup>) from mononuclear cells of peripheral blood was performed by flow cytometry. There were no significant differences in the number of Th2 lymphocytes, either between the donor’s group and all groups of patients with allergic diseases, or between groups of patients with different allergic diseases. A 3- to 4-fold increase in the number of Th2A cells compared to healthy individuals was observed in groups of patients with allergic rhinitis, atopic dermatitis, and a 2-fold increase was found in the group of patients with bronchial asthma. Moreover, the level of allergen-specific Th2A cells in patients with allergic rhinitis and in atopic dermatitis was significantly higher than in patients with bronchial asthma. This finding reflects probable involvement of Th2A cells in the pathogenesis of allergic diseases. Th2A cells may be also considered as a potential marker for tracing the course of allergic disease and assessing the efficiency of therapy, thus requiring further research in the field.

*Keywords:* T cells, allergen-specific Th2A-cells, allergic rhinitis, atopic dermatitis, bronchial asthma, flow cytometry

Данная работа выполнена в рамках ПНИ (номер гос. регистрации в ЕГИСУ НИОКТР 123111700037-0).

### Введение

Распространенность аллергических заболеваний по данным эпидемиологических исследований в России достигает 15-35% [1], и сохраняется тренд к увеличению заболеваемости с каждым годом на 1,5-3%. Уже сейчас аллергические заболевания в мире занимают третье место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, по прогнозам ВОЗ к 2050 году половина населения земного шара будет страдать от аллер-

гии. Наиболее распространенными среди аллергических заболеваний являются аллергический ринит, atopический дерматит и бронхиальная астма, во всем мире диагноз верифицирован более чем у 400 млн, 230 млн и 330 млн человек соответственно [6].

На развитие и течение аллергических заболеваний влияют разные факторы. К факторам окружающей среды следует отнести активность сезона поллинозиса (количество единиц пыльцы деревьев/сорных трав в воздухе), загрязнение воздуха выхлопными газами, питьевой воды, почвы примесями и химическими соединениями, табачный дым, применение в продуктах пита-

ния различных синтетических химических соединений, которые могут выступать аллергенами. Немаловажную роль играют генетические факторы, определяющие характер реагирования иммунной системы на аллерген и повышающие предрасположенность к атопии [3]. В последнее время выделяют также эпигенетические факторы (ДНК-метилирование, модификация гистонов, некодирующие РНК), которые способствуют продукции IgE и Th2-цитокинов, модифицируют реакцию на аллерген [9]. Кроме того, известно, что аллергические заболевания могут постепенно прогрессировать. Пищевая аллергия и атопический дерматит, появившиеся в младенчестве, без должной терапии постепенно переходят с возрастом в бронхиальную астму и аллергический ринит [4]. Это происходит за счет вовлечения в аллергический процесс слизистой оболочки и распространения на другие органы, данный процесс получил название «атопический марш» [10].

В патогенез аллергических заболеваний вовлечены клетки иммунной системы (Т-лимфоциты, В-лимфоциты, моноциты, макрофаги, клетки врожденного иммунитета ИЛС, дендритные клетки, эозинофилы, тучные клетки) и клетки слизистой оболочки, кожи, гладкой мускулатуры бронхов, а также различные продуцируемые клетками активные молекулы и цитокины [9]. Несмотря на различия в проявляющихся симптомах, в основе патогенеза всех аллергических заболеваний лежит активация Th2-звена иммунного ответа.

На стадии сенсибилизации к аллергену реализуется образование фолликулярных Т-хелперных клеток, сохраняющихся в близлежащих лимфотических узлах, а при последующем попадании аллергена в организм происходит накопление эффекторных аллерген-специфических Th2-клеток. Популяция Т-клеток, отвечающих на аллергены, достаточно гетерогенна. Некоторые исследователи выделяют различные субпопуляции Th2-клеток в зависимости от уровня экспрессии поверхностных маркеров, отражающих стадию дифференцировки клеток, их эффекторную функцию и способность к миграции, а также по уровню продукции Th2-цитокинов. Недавно группой исследователей у пациентов с аллергией на пыльцу тимьяна с применением технологии тетрамер рМНСII была выделена и охарактеризована отдельная популяция терминально дифференцированных аллерген-специфических Т-клеток, которые ко-экспрессировали CRTh2 и CD161 [8]. В исследованиях *in vitro* и на образцах крови пациентов с помощью транскриптомного анализа было установлено, что клетки с данным фенотипом инициируют патогенетический ответ

при аллергических заболеваниях и продуцируют на более высоком уровне ИЛ-5 и ИЛ-9 по сравнению с Th2-лимфоцитами [8], поэтому данная популяция получила название проаллергические «Th2A» клетки.

**Целью данной работы** было исследовать содержание аллерген-специфических Th2A-клеток и Th2-лимфоцитов при аллергической бронхиальной астме, атопическом дерматите и аллергическом рините.

## Материалы и методы

В исследование вошли 10 пациентов с аллергическим ринитом, находящихся вне обострения, вне сезона поллинозиса, перед началом проведения курса АСИТ причинными аллергенами (средний возраст  $33 \pm 2,4$  года, 4 женщины и 6 мужчин), 9 пациентов с атопическим дерматитом перед проведением генно-инженерной терапии биологическими препаратами (средний возраст  $34 \pm 3,5$  года, 6 женщин и 3 мужчины), 12 пациентов с аллергической БА перед проведением генно-инженерной терапии биологическими препаратами (средний возраст  $49 \pm 3,9$  года, 8 женщин и 4 мужчины), и 8 условно здоровых доноров (средний возраст  $32 \pm 3,8$  года, 7 женщин и 1 мужчина) без аллергопатологии. Набор в исследование осуществлялся после подписания информированного согласия. Пациенты находились в отделении аллергологии клиники иммунопатологии НИИФКИ (г. Новосибирск), забор крови от пациентов осуществлялся перед проведением терапии. Пациенты преимущественно имели поливалентную сенсибилизацию к пыльцевым, бытовым, эпидермальным, плесневым аллергенам. По степени контроля, определяемой согласно опроснику АСТ, у пациентов с астмой было неконтролируемое течение заболевания ( $11,9 \pm 0,6$  балла) и тяжелая степень тяжести бронхиальной астмы. Пациенты с аллергическим ринитом согласно опроснику RCAT характеризовались неконтролируемым течением ринита ( $20 \pm 1,9$  балла) и имели легкую и среднюю тяжесть заболевания. У всех пациентов с атопическим дерматитом согласно индексу SCORAD фиксировалось тяжелое течение заболевания ( $71,9 \pm 4,3$  балла).

### Получение клеток периферической крови и подготовка клеток для цитометрического анализа

Выделение мононуклеарных клеток (МНК) осуществляли методом центрифугирования в градиенте плотности фиколл-урографина ( $\rho = 1,082$  г/л) (BioClot GmbH, Германия).

Аллерген-специфические Th2A-клетки фенотипировали как  $CD4^+CD45RO^+CD27^-CRTh2^+CD161^+$  лимфоциты, а Th2-лимфоциты как  $CD4^+CD45RO^+CRTh2^+$

клетки. МНК периферической крови после выделения окрашивали моноклональными антителами (BioLegend, США), конъюгированными с флуорохромами, против поверхностных маркеров CD4-FITC, CD45RO-PE/Cy7, CD27-APC/Cy7, CD294 (CRTh2)-APC, CD161-PE. Для определения негативной популяции для CD161 и CD294 использовали FMO (Fluorescence Minus One) контроля, т. е. клетки окрашивали всеми антителами из панели за исключением антител к CD161 и CD294.

Анализ проводили на проточном цитофлуориметре FACS CantoII (Becton Dickenson, США) в программном обеспечении FACS Diva 6.0 (Becton Dickenson, США).

#### Статистическая обработка

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета прикладной программы GraphPadPrism 9 (GraphPad Software, США). Поскольку распределение показателей не всегда соответствовало нормальному распределению согласно критерию Шапиро–Уилка, применялись методы непараметрической статистики. Для множественного сравнения несвязанных переменных использовали критерий Краскела–Уоллиса, с последующим применением парного критерия Манна–Уитни. Выявленные отличия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,01$ .

## Результаты и обсуждение

Первоначально мы оценили количество Th2-лимфоцитов в периферической крови доноров и пациентов, клетки мы фенотипировали как CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup>CRTh2<sup>+</sup> лимфоциты. Множественный анализ тестом Краскела–Уоллиса показал, что медианы показателей в группах достоверно не различаются ( $p = 0,136$ ). Последующее попарное сравнение показателей также не выявило достоверных отличий по количеству Th2-лимфоцитов как между показателем доноров и показателями во всех группах пациентов с аллергическими заболеваниями, так и между группами пациентов с различными аллергическими заболеваниями (рис. 1).

Несмотря на отсутствие различий по количеству Th2-клеток памяти между исследуемыми группами, мы обнаружили изменения по количеству аллерген-специфических Th2A-клеток. Согласно критерию Краскела–Уоллиса для множественных сравнений исследуемые группы достоверно отличались по содержанию Th2A-клеток ( $p = 0,0002$ ). При последующем попарном сравнении тестом Манна–Уитни достоверное

увеличение числа Th2A-клеток по сравнению с показателем условно здоровых доноров наблюдалось в группах пациентов с аллергическим ринитом, атопическим дерматитом и бронхиальной астмой (рис. 2). Кроме того, у пациентов с аллергическим ринитом и у пациентов с атопическим дерматитом уровень аллерген-специфических Th2A-клеток был значительно выше, чем у пациентов с бронхиальной астмой.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что субпопуляция аллерген-специфических Th2A-клеток детектируется у пациентов с различными аллергическими заболеваниями, причем число клеток данной популяции повышено у людей с атопией по сравнению с показателем здоровых индивидуумов, у которых отсутствует аллергия в анамнезе. Что несомненно говорит об активном участии аллерген-специфических клеток в патогенезе аллергического ринита, атопического дерматита и бронхиальной астмы.

Интересно, что по нашим данным даже вне сезона поллинииции у пациентов с аллергическим ринитом число аллерген-специфических клеток было повышено относительно показателя здоровых индивидуумов и пациентов с тяжелым течением бронхиальной астмы. В исследовании Wambre и соавт. было показано, что в период поллинииции только на Th2A-клетках увеличивается экспрессия CD38, который связан с активацией аллерген-специфических CD4<sup>+</sup> клеток [8], при этом Th2A-клетки детектировались у пациентов с пыльцевой аллергией в и вне сезона поллинииции.

Ранее мы уже показали, что вне обострения у пациентов с аллергической бронхиальной астмой с частично-контролируемым течением также повышен уровень Th2A-клеток относительно здоровых индивидуумов [2]. В данном исследовании мы детектировали Th2A-клетки у пациентов с тяжелым течением заболевания и отсутствием контроля над заболеванием перед применением генно-инженерных биологических препаратов. Тем не менее число Th2A-клеток у данной группы пациентов было ниже, чем в группах пациентов с тяжелым атопическим дерматитом и аллергическим ринитом с неконтролируемым течением. Есть данные, что при бронхиальной астме Th2A-клетки снижаются после проведения аллерген-специфической иммунотерапии к аллергену клеща домашней пыли [7]. Интересно, что снижение аллерген-специфических клеток наблюдалось как в опытной группе, так и в группе плацебо, при этом число CD38-позитивных Th2A-клеток снижалось после АСИТ исключительно в опытной группе. Что открывает возможность применения CD38<sup>+</sup> Th2A-клеток в качестве биомаркера



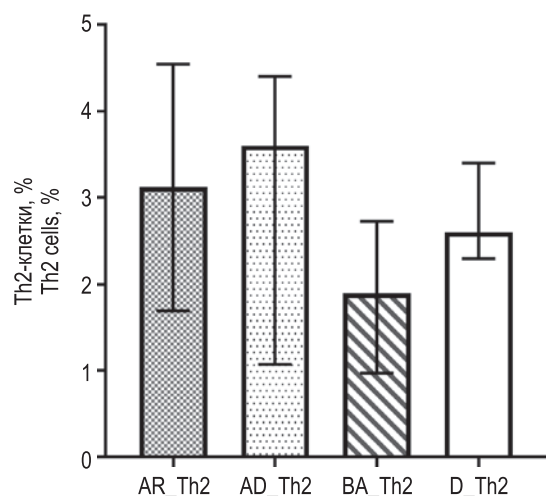


Рисунок 1. Содержание Th2-клеток в норме, при аллергическом рините, атопическом дерматите и бронхиальной астме

Примечание. D – доноры, AR – пациенты с аллергическим ринитом, AD – пациенты с атопическим дерматитом, BA – пациенты с бронхиальной астмой. За 100% принято число  $CD4^+CD45RO^+$  клеток. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup> перцентили).

Figure 1. Content of Th2-cells in norm, allergic rhinitis, atopic dermatitis and bronchial asthma

Note. D, healthy individuals; AR, patients with allergic rhinitis; AD, patients with atopic dermatitis; BA, patients with bronchial asthma. The number of  $CD4^+CD45RO^+$  cells was taken as 100%. The data are present as Median with the interquartile range (25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup> percentiles).

эффективности терапии при аллергических заболеваниях.

Стоит отметить, что Th2A-клетки сохраняются в период ремиссии не только у пациентов с аллергическим ринитом. Показано, что у пациентов с атопическим дерматитом Th2A-клетки детектируются в коже после года клинической ремиссии, связанной с применением дупилумаба [5], кроме того, эти клетки экспрессируют ряд рецепторов (IL17RB, ST2, CRLF2), позволяющих им реагировать на характерные для атопического дерматита эпидермальные алармины IL-25, IL-33, TSLP. Авторы предполагают, что Th2A-клетки, как клетки памяти, способны быстро развить патологический ответ и ответственны за развитие рецидива атопического дерматита после прекращения иммуносупрессивной терапии. Для повышения эффективности терапии аллергических заболеваний и достижения устойчивого терапевтического ответа необходимо исследовать подходы, которые бы воздействовали на Th2A-клетки, снижая их количество и функциональную активность.

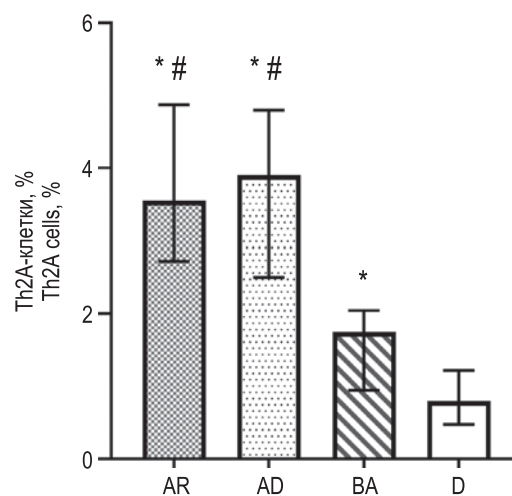


Рисунок 2. Содержание Th2A-клеток в норме, при аллергическом рините, атопическом дерматите и бронхиальной астме

Примечание. D – доноры, AR – аллергический ринит, AD – атопический дерматит, BA – бронхиальная астма. За 100% принято число  $CD4^+CD45RO^+CD27^-$  клеток. \* – достоверное отличие от группы доноров, критерий Манна–Уитни ( $p < 0,01$ ); # – достоверное отличие от группы пациентов с бронхиальной астмой, критерий Манна–Уитни ( $p < 0,01$ ).

Figure 2. Content of Th2A-cells in norm, allergic rhinitis, atopic dermatitis and bronchial asthma

Note. D, healthy individuals; AR, patients with allergic rhinitis; AD, patients with atopic dermatitis; BA, patients with bronchial asthma. The number of  $CD4^+CD45RO^+CD27^-$  cells was taken as 100%. The data are present as Median with the interquartile range (25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup> percentiles). \*, significant difference to donor's group, Mann–Whitney test ( $p < 0.01$ ); #, significant difference to group of patients with bronchial asthma, Mann–Whitney test ( $p < 0.01$ ).

## Заключение

Таким образом, в нашем исследовании было показано, что популяция аллерген-специфических Th2A-клеток детектируется у пациентов с различными аллергическими заболеваниями. Число Th2A-клеток в 3-4 раза увеличено у пациентов с аллергическим ринитом и атопическим дерматитом, и в 2 раза у пациентов с бронхиальной астмой относительно числа клеток у здоровых индивидуумов без аллергопатологии. Можно утверждать, что Th2A-клетки являются участниками аллергических реакций IgE-опосредованных заболеваний. Для достижения устойчивого терапевтического ответа необходимо разрабатывать подходы, которые бы воздействовали на Th2A-клетки, снижая их количество и функциональную активность. На сегодняшний день Th2A-клетки также можно рассматривать в качестве перспективного маркера для диагностики течения аллергического заболевания и оценки эффективности терапии.

## Список литературы / References

1. Аллергология и иммунология: национальное руководство / Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 656 с. [Allergology and immunology: national guide / ed. By R.M. Khaitov, N.I. Ilyina]. М.: GEOTAR-Media, 2009. 656 p.
2. Блинова Е.А., Галдина В.А., Сухова Н.М., Демина Д.В. Экспрессия PD-1 на популяциях Т-клеток периферической крови пациентов с аллергическими заболеваниями // Российский иммунологический журнал, 2023. Т. 26, № 1. С. 63-68. [Blinova E.A., Galdina V.A., Suchova N.M., Demina D.V. PD-1 expression on T cell subsets from peripheral blood of patients with allergic diseases. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2023, Vol. 26, no. 1, pp. 63-68. (In Russ.)] doi: 10.46235/1028-7221-1197-PEO.
3. Курбачева О.М., Козулина И.Е. И вновь об аллергии: эпидемиология и основы патогенеза, диагностики, терапии // Российская ринология, 2014. Т. 22, № 4. С. 46-50. [Kurbacheva O.M., Kozulina I.E. One again about allergy: Epidemiology and the essentials of pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Rossiyskaya rinologiya = Russian Rhinology*, 2014, Vol. 22, no. 4, pp. 46-50. (In Russ.)]
4. Aw M., Penn J., Gauvreau G.M., Lima H., Sehmi R. Atopic march: collegium internationale allergologicum update 2020. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2020, Vol. 181, no 1, pp. 1-10.
5. Bangert C., Rindler K., Krausgruber T., Alkon N., Thaler F.M., Kurz H., Ayub T., Demirtas D., Fortelny N., Vorstandlechner V., Bauer W.M., Quint T., Mildner M., Jonak C., Elbe-Bürger A., Griss J., Bock C., Brunner P.M. Persistence of mature dendritic cells, TH2A, and Tc2 cells characterize clinically resolved atopic dermatitis under IL-4Rα blockade. *Sci. Immunol.*, 2021, Vol. 6, no 55, eabe2749. doi: 10.1126/sciimmunol.abe2749.
6. Huang Z., Chu M., Chen X., Wang Z., Jiang L., Ma Y. and Wang Y. Th2A cells: The pathogenic players in allergic diseases. *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 13, 916778. doi: 10.3389/fimmu.2022.916778.
7. Luce S., Batard T., Bordas-Le Floch V., Le Gall M., Mascarell L. Decrease in CD38<sup>+</sup> TH2A cell frequencies following immunotherapy with house dust mite tablet correlates with humoral responses. *Clin. Exp. Allergy*, 2021, Vol. 51, no 8, pp. 1057-1068.
8. Wambre E., Bajzik V., DeLong J.H., O'Brien K., Nguyen Q.A., Speake C., Gersuk V.H., DeBerg H.A., Whalen E., Ni C., Farrington M., Jeong D., Robinson D., Linsley P.S., Vickery B.P., Kwok W.W. A phenotypically and functionally distinct human TH2 cell subpopulation is associated with allergic disorders. *Sci. Transl. Med.*, 2017, Vol. 9, no 401, eaam9171. doi: 10.1126/scitranslmed.aam9171.
9. Wang J., Zhou Y., Zhang H., Hu L., Liu J., Wang L., Wang T., Zhang H., Cong L., Wang Q. Pathogenesis of allergic diseases and implications for therapeutic interventions. *Sig. Transduct. Target. Ther.*, 2023, Vol. 8, no. 1, 138. doi: 10.1038/s41392-023-01344-4.
10. Yang L., Fu J., Zhou Y.F. Research progress in atopic march. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 1907. doi: 10.3389/fimmu.2020.01907.

---

### Авторы:

**Блинова Е.А.** — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

**Леопова М.И.** — врач-аллерголог клиники иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

**Непомнящих В.М.** — врач-аллерголог клиники иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

**Демина Д.В.** — к.м.н., заведующая отделением аллергологии клиники иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

### Authors:

**Blinova E.A.**, PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Clinical Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

**Leonova M.I.**, Allergologist, Clinics of Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

**Nepomnyaschikh V.M.**, Allergologist, Clinic of Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

**Demina D.V.**, PhD (Medicine), Head, Allergological Department, Clinic of Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

---

Поступила 01.08.2024

Принята к печати 06.08.2024

---

Received 01.08.2024

Accepted 06.08.2024

## ПЕРСОНИФИЦИРОВАННАЯ ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГОПАТОЛОГИЕЙ В КАЛИНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ

Мархайчук А.З.<sup>1,2</sup>, Горбунова А.Ю.<sup>3,4</sup>, Гончаров А.Г.<sup>2</sup>,  
Тузанкина И.А.<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Детская областная больница Калининградской области» Министерства здравоохранения  
Калининградской области, г. Калининград, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград, Россия

<sup>3</sup> ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени  
Пастера», Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup> ГБУЗ «Городская поликлиника № 117», Санкт-Петербург, Россия

<sup>5</sup> ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», г. Екатеринбург, Россия

<sup>6</sup> ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук,  
г. Екатеринбург, Россия

**Резюме.** Аллергопатология — это мультифакториальная группа заболеваний, включающая в себя клинические проявления со стороны кожи, желудочно-кишечного и респираторного трактов. В основе этой группы заболеваний лежат механизмы гиперчувствительности I, V и VI типа. Эти заболеваний могут проявляться схожей клинической картиной, кроме того, их необходимо дифференцировать с инфекционным синдромом первичных иммунодефицитов, с дебютом аутоиммунной патологии, ринопатией, ассоциированной с эндокринными заболеваниями, ферментопатиями. Ввиду возможной вариабельности течения гиперчувствительности и комбинации различных патогенетических путей группа детей с аллергическим ринитом неоднородна. Целью нашего исследования было разработать персонафицированный подход к диагностике и терапии у детей с проявлениями ринита и длительного кашлевого синдрома. Всего в исследование было включены 53 ребенка в возрасте от 2 до 18 лет, обратившихся к врачу — аллергологу-иммунологу с ведущей жалобой на заложенность носа и длительный кашель. Нами исключались инфекционные причины гиперчувствительности. По результатам осмотра и сбора анамнеза ринит у всех сочетался с постназальным затеканием (n = 53, 100%), у 20 пациентов отмечались эпизоды бронхообструкций и ларингоспазма (24%), бронхиальная астма — у 7 детей (13,2%). Выявлена полирезистентная бактериальная флора у 20 пациентов. Аллергосенсибилизация была выявлена у 31 ребенка. Ринопатия, ассоциированная с алактазией, была у 8 детей, с

### Адрес для переписки:

Мархайчук Айшат Зиябутдиновна  
ГБУЗ «Детская областная больница  
Калининградской области» Министерства  
здравоохранения Калининградской области  
236017, Россия, г. Калининград, ул. Д. Донского, 23.  
Тел.: 8 (905) 246-42-14.  
E-mail: ayshat.90@mail.ru

### Address for correspondence:

Aishat Z. Marhaichuk  
Children's Regional Hospital of the Kaliningrad Region  
23 D. Donskoy St  
Kaliningrad  
236017 Russian Federation  
Phone: +7 (905) 246-42-14.  
E-mail: ayshat.90@mail.ru

### Образец цитирования:

А.З. Мархайчук, А.Ю. Горбунова, А.Г. Гончаров,  
И.А. Тузанкина «Персонафицированная диагностика и  
терапия детей с аллергопатологией в Калининградской  
области» // Российский иммунологический журнал,  
2025. Т. 28, № 2. С. 207-214.  
doi: 10.46235/1028-7221-17035-PDA

© Мархайчук А.З. и соавт., 2025  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### For citation:

A.Z. Marhaichuk, A.Yu. Gorbunova, A.G. Goncharov,  
I.A. Tuzankina "Personalized diagnostics and therapy  
of children with allergopathology in the Kaliningrad region",  
Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii  
Zhurnal, 2025, Vol. 28, no. 2, pp. 207-214.  
doi: 10.46235/1028-7221-17035-PDA

© Marhaichuk A.Z. et al., 2025  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-17035-PDA

гиполактазией на фоне регулярного употребления молочных продуктов – у 5 детей. Санация хронической флоры и диетотерапия привела к ремиссии ринопатии. Железодефицитные состояния приводили к чувствительности к бактериальной флоре у 7 пациентов. В структуре сенсibilизации преобладают аллергены клещей домашней пыли – 61,3%, пищевая сенсibilизация – 48,4%, эпидермальные аллергены животных – 45,2%, растительные аллергены – 54,67%. В тех случаях, когда нами были определены диагностически значимые аллергены, детям рекомендовалась аллергенспецифическая иммунотерапия сублингвальными (СЛИТ) препаратами. За год наблюдения лечение аллергенами домашней пыли прошли 12 человек, аллергенами березы – 5, смесью аллергенов луговых трав – 3, полынью – 1 ребенок. У некоторых пациентов сохранялась потребность в фармакотерапии. После первого курса СЛИТ у всех пациентов отмечалось значительное облегчение симптомов. Таким образом, персонифицированная диагностика должна включать тщательное обследование: алергодиагностику, исключение гастроинтестинальной патологии и ферментопатий, выявление и санацию хронических очагов инфекций, в т. ч. паразитозов. Подобный алгоритм позволяет в значительной степени облегчить степень тяжести и длительность клинических проявлений ринопатии.

*Ключевые слова: аллергический ринит, бронхиальная астма, персонифицированная диагностика, лечение аллергического ринита*

## PERSONALIZED DIAGNOSTICS AND THERAPY OF CHILDREN WITH ALLERGOPATHOLOGY IN THE KALININGRAD REGION

Marhaichuk A.Z.<sup>a, b</sup>, Gorbunova A.Yu.<sup>c, d</sup>, Goncharov A.G.<sup>b</sup>,  
Tuzankina I.A.<sup>e, f</sup>

<sup>a</sup> Children's Regional Hospital of the Kaliningrad Region, Kaliningrad, Russian Federation

<sup>b</sup> Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

<sup>c</sup> Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>d</sup> City Polyclinic No. 117, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>e</sup> Children's Regional Clinical Hospital No. 1, Yekaterinburg, Russian Federation

<sup>f</sup> Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

**Abstract.** Allergopathology is a multifactorial group of diseases that includes clinical manifestations from the skin, gastrointestinal and respiratory systems. This group of diseases is based on the mechanisms of hypersensitivity types I, V and VI. These disorders can manifest with a similar clinical features. In addition, they must be differentiated from infectious syndrome of primary immunodeficiencies, with onset of an autoimmune disorder, rhinopathy associated with endocrine diseases, enzymopathies. The cohort of children with allergic rhinitis is heterogeneous, due to potentially variable course of hypersensitivity and combination of various pathogenetic pathways, The aim of our study was to develop a personalized approach to diagnosis and therapy in children with manifestations of rhinitis and prolonged cough syndrome. The study included a group of 53 children aged 2 to 18 years who consulted an allergist-immunologist with leading complaints for nasal congestion and prolonged cough. We also excluded infectious factors of hypersensitivity. According to the results of examination and anamnesis, rhinitis was combined with postnasal drip in all patients (n = 53, 100%); episodes of broncho-obstruction and laryngospasm were observed in 20 patients (24%), bronchial asthma attacks – in 7 children (13.2%). Polyresistant bacterial microflora was detected in 20 patients. Allergosensitivity was revealed in 31 children. Rhinopathy associated with alactasia was found in 8 children, with hypolactasia against the background of regular consumption of dairy products – in 5 children. Sanation of chronic flora and dietary therapy was followed by remission of rhinopathy. In 7 patients, the iron deficiency conditions led to sensitivity to bacterial flora. In the structure of sensitization, allergens of house dust mites predominated (61.3%), along with food sensitization (48.4%), epidermal allergens of animals (45.2%), plant allergens (54.67%). In the cases where we identified diagnostically significant allergens, allergen-specific immunotherapy with sublingual (SLIT) drugs was recommended to children. During the year of observation, 12 subjects underwent treatment with house dust allergens; 5, with birch allergens; 3, with a mixture of meadow grass allergens, and one child



with wormwood. Some patients still needed pharmacotherapy. After the first course of SLIT, all patients experienced a significant relief of the syndrome. Thus, personalized diagnostics should include a thorough examination: allergy diagnostics, exclusion of gastrointestinal pathology and enzymopathies, detection and sanitation of chronic foci of infections, including parasitic invasions. Such an algorithm may significantly alleviate the severity and duration of clinical manifestations of rhinopathy.

*Keywords: allergic rhinitis, bronchial asthma, personalized diagnostics, treatment of allergic rhinitis*

Работа выполнена на базе ГБУЗ «Детская областная больница Калининградской области» Министерства здравоохранения Калининградской области, г. Калининград, Россия.

## Введение

Аллергопатология – это мультифакториальная группа заболеваний, включающая в себя клинические проявления со стороны кожи, желудочно-кишечного и респираторного трактов. В основе этой группы заболеваний лежат механизмы гиперчувствительности I, V и VI типа [7]. Реализация гиперчувствительности может быть по IgE-ассоциированному и не-IgE-опосредованному пути. Эти заболеваний могут проявляться схожей клинической картиной, кроме того, их необходимо дифференцировать с инфекционным синдромом первичных иммунодефицитов, с дебютом аутоиммунной патологии, ринопатией, ассоциированной с эндокринными заболеваниями, ферментопатиями. Ввиду возможной вариативности течения гиперчувствительности и комбинации различных патогенетических путей группа детей с аллергическим ринитом неоднородна и не всегда отвечает на терапию в ожидаемой мере [4]. Поэтому дифференциальная диагностика этих болезней является достаточно сложной задачей в практике врача-иммунолога.

Основными жалобами при обращении к врачу – аллергологу-иммунологу являются заложенность носа, длительный кашель и затруднения дыхания из-за рецидивирующих бронхообструкций.

В связи с вышеуказанным нами предпринята попытка внедрения простого и доступного алгоритма дифференциальной диагностики аллергического ринита, персистирующего, IgE-опосредованного, с инфекционным синдромом, затяжным, протекающим с длительным кашлем, продолжающимся более четырех месяцев.

**Целью нашего исследования** было разработать персонифицированный подход к диагностике и терапии у детей с проявлениями ринита и длительного кашлевого синдрома.

## Материалы и методы

Всего в исследование было включены 53 ребенка в возрасте от 2 до 18 лет, обратившихся к

врачу – аллергологу-иммунологу с ведущей жалобой на заложенность носа и длительный кашель. Средний возраст детей был  $8,04 \pm 3,74$  года. Соотношение мальчиков и девочек было сопоставимое (27:26).

На первом этапе нами исключались инфекционные причины гиперчувствительности. С этой целью всем пациентам проведено обследование, включавшее: копрограмму, соскоб на энтеробиоз, общий анализ крови, посев на аэробную и анаэробную флору из миндалин и носовых путей.

Вторым шагом была аллергодиагностика у детей исследуемой группы, которая включала: риноскопию, риноцитограмму, определение уровня иммуноглобулина E общего и специфического. Для определения специфических IgE использовались диагностические панели Protia (PROTIA inc., Ю. Корея): «Атопическая» – 44 аллергена, «Респираторная» – 64 аллергена, «Пищевая» – 72 аллергена и «Мультипанель» на 107 аллергенов. Для исключения первичной лактазной недостаточности у детей с нарушениями со стороны пищеварительной системы, нами рекомендовалось исследование полиморфизма регуляторной области гена LCT (с.-13910C>T), ассоциированного с непереносимостью лактозы [3, 9].

В зависимости от симптоматики, дополнительно назначались другие исследования: определение уровня сывороточных IgA, IgG, IgM, ПЦР на наличие вирусов ВЭБ и ЦМВИ на слизистой носа и другие серологические и биохимические исследования, определение ферритина и витамина D в сыворотке крови. Диагностика анемии проводилась на основании клинических рекомендаций.

Результаты обрабатывались в стандартных приложениях программы Microsoft Excel.

## Результаты и обсуждение

При первичном обращении у всех 53 детей отмечалась заложенность носа, длительное нарушение носового дыхания, кашель более 4 месяцев.

По результатам осмотра и сбора анамнеза было установлено, что ринит у всех сочетался с постназальным затеканием ( $n = 53, 100\%$ ), у 20

пациентов отмечались эпизоды бронхообструкций и ларингоспазма. Бронхообструктивный синдром отмечен у 13 пациентов (24%), наличие бронхиальной астмы было констатировано у 7 детей (13,2%). Практически все дети исследуемой группы имели гнойное отделяемое из носа. У 13 (24,5%) детей родители жаловались на персистирующее нарушение стула (каждые 2-3 недели). Явления дерматита наблюдались у 16 детей (30,2%). Первичные обращения с данными жалобами к врачам (педиатру, оториноларингологу, гастроэнтерологу, дерматологу) были по месту жительства, затем они были направлены на прием к врачу — аллергологу-иммунологу.

На первом этапе диагностики нами исключались инфекционно-инвазивные причины клинических проявлений, такие как гельминтозы, паразитозы, хронические очаги бактериальной и/или грибковой инфекции. С этой целью проводились посевы из носа на патогенную флору, копрограмма, кал на выявление глистно-протозойных инвазий, соскобы с перианальных складок на выявление энтеробиоза. Выявлено по одному случаю энтеробиоза и аскаридоза. У двух пациентов — инвазия лямблиями. Этим детям и членам их семей была назначена соответствующая курсовая антипаразитарная терапия и повторные контрольные исследования.

По результатам посевов на условно-патогенную и патогенную аэробную и анаэробную флору из носоглотки было выявлено присутствие бактериальной флоры на слизистых оболочках верхнего отдела респираторного тракта у 20 пациентов: *Staphylococcus aureus* — у 11 детей, *Klebsiella pneumonia* — 1, *Neisseria subflava* — 2, в зеве: *Streptococcus pneumonia* — 3, *Staphylococcus aureus* — 4, *Neisseria subflava* — 2. Грибково-бактериальные комбинации (*Candida albicans* или *Candida tropicalis* и *Staphylococcus aureus*, иногда с *Streptococcus epidermalis*) — у 7 детей, которые страдали рецидивами хронического тонзиллита. Наиболее редко встречалась грибковая флора на слизистой носовой полости, она была отмечена у 3 детей, у которых определен массивный рост *Candida albicans* — 1, *Candida tropicalis* — 2. Выявленная бактериальная флора, как правило, отличалась полирезистентностью, приходилось использовать в терапии антибиотиков 2-3 ряда, комбинируя их с интраназальными антисептиками, промыванием миндалин у оториноларинголога. Для профилактики повторных бактериальных осложнений ринита назначались курсы бактериальных лизатов, вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции, повторные контрольные исследования посевов флоры, санация хронических очагов инфекции у других членов семьи.

После комплексной санации носовой полости и ротоглотки, полное выздоровление отмечалось у 3 детей — купировались симптомы заложенности носа и сухости слизистых, отделяемое из носа и кашель больше не беспокоили пациентов. У этих детей не было выявлено других коморбидных состояний, которые бы отягощали течение ринита и явление постназального затекания. Далее пациенты были направлены для наблюдения ЛОР-специалистом. У остальных пациентов с хронической патогенной флорой отмечалось облегчение тяжести симптомов ринита, кашлевой синдром сохранялся у тех детей, которые страдали гастроэзофагиальной рефлюксной болезнью — 4 пациента, с гиперчувствительностью дыхательных путей, ассоциированных с постназальным затеканием, а также с 8 пациентов бронхиальной астмой.

Дети, чьи родители отмечали регулярное нарушение стула, неустойчивый стул — 9, запоры — 2, наблюдались педиатром и/или гастроэнтерологом с диагнозами: «синдром избыточного бактериального роста» или «аллергия к белку коровьего молока». Важным моментом для верификации этиологии нарушения пищеварения стала дифференциальная диагностика между врожденной лактазной недостаточностью (алактазией) и вторичной, развившейся на фоне аллергической, алиментарной и/или другой энтеропатии [3, 5, 10].

У 8 детей была диагностирована первичная врожденная лактазная недостаточность — полная алактазия (генотип СС). У 5 пациентов была констатирована врожденная гиполактазия (генотип СТ). Известно, что неполная пенетрантность данного гена ассоциируется с выделением лактазы до 50-80% нормофлорой кишечника, но при хронических воспалениях может наблюдаться явление стресса микробиоты и потеря ее многообразия с расширением условно-патогенного спектра микроорганизмов. Всем детям с гипо- и алактазией была рекомендована пожизненно диета с исключением лактозо-содержащих продуктов и лекарственных препаратов. При погрешности в соблюдении безлактозной диеты рекомендована заместительная терапия ферментом лактазой, пребиотиками с содержанием бифидобактерий и лактобацилл [5]. В динамике у детей наступила ремиссия по диспепсическим явлениям.

Коррекция кишечных нарушений привела к существенному облегчению явлений ринопатии у всех пациентов с алиментарным и аллергическим энтероколитом. Полное исчезновение жалоб отмечалось у 4 пациентов из 13, что подчеркивает существенную связь микробиоты и лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми по оси

GALT-BALT-NALT [2]. У оставшихся 9 пациентов в последующем была выявлена другая респираторная аллергосенсибилизация.

Одними из наиболее частых коморбидных заболеваний, повышающих чувствительность к патогенной флоре, являются железодефицитные состояния. При персистирующих инфекциях развивается вторичная железодефицитная анемия. А при аллергическом и алиментарном воспалении в желудке нарушается процесс окисления атома железа из 2-валентного в 3-валентное, в результате чего не происходит всасывание железа в двенадцатиперстной кишке. По этой причине у детей при аллергопатологии нередко встречаются коморбидные железодефицитные состояния, а следовательно, вторичное повышение восприимчивости к бактериальной инфекции. Для выявления латентного течения железодефицита нами использовалось определение уровня ферритина и общий анализ крови. Среди обследованных 6 детей имели латентный железодефицит. У троих детей впоследствии была подтверждена аллергосенсибилизация. Анемия легкой степени в сочетании с нейтропенией была верифицирована у 1 ребенка из этой группы, имевшего значительную выраженность аллергической реакции.

Известно, что витамин D участвует в восстановительных реакциях организма, в результате чего при его дефиците начинает преобладать перекисное окисление, как один из аспектов гиперчувствительности. Это проявляется не только со стороны кожи и слизистых, но и нервной системы. Соответственно, дебют дерматита может происходить не только в результате реакций гиперчувствительности, но и вследствие дефицита витамина D. Поэтому, кроме выявления IgE-сенсibilизации, важным диагностическим этапом является определение уровня витамина D в сыворотке крови. При оценке уровня витамина D у исследованных пациентов оказалось, что у 7 детей с дерматитом дефицит витамина D не наблюдался, у 9 детей с дерматитом (16,67%) дефицит витамина D выявлен. В последующем у 5 из них была выявлена IgE-сенсibilизация. При регулярном употреблении витамина D и К2 родители отмечали улучшение состояния кожи и эмоциональной сферы. В случаях с дерматитами были рекомендованы эмоленты соответственно степени проявлений и лекарственные формы, с учетом тяжести дерматита.

Следующим этапом в диагностике и коррекции лечения наших пациентов была аллергиядиагностика. Аллергосенсибилизация была подтверждена у 31 ребенка (рис. 1, см. 3-ю стр. обложки). По структуре аллергены были разделены нами на группы: бытовые, эпидермальные,

растительные аллергены деревьев, луговых трав, сорных трав, плесени, пищевые аллергены, аллерген стафилококкового энтеротоксина В, аллергены кандид, пекарские дрожжи.

В структуре сенсibilизации, ожидаемо, наиболее часто встречалась повышенная чувствительность к аллергенам домашней пыли (d1 и d2), (n = 19; 61,3%), связанная с круглогодичной экспозицией аллергенов.

В результате хронического аллергического воспаления нарушается баланс состава микробиоты носовой полости, что приводит к формированию хронического очага условно-патогенной и патогенной флоры. У таких пациентов были выявлены антитела IgE-класса к стафилококковому энтеротоксину В, пекарским дрожжам, к *Candidae albicans*. Такая инфекционно-аллергическая реакция встречалась в случаях с очень высокой сенсibilизацией 5-6 класса к клещам домашней пыли. Это ассоциируется с декомпенсированным клиническим течением аллергического ринита и присоединением вторичной условно-патогенной флоры.

Второе рейтинговое место занимала пищевая сенсibilизация, отмеченная у 15 (48,4%) пациентов. Преимущественно это была сенсibilизация к продуктам растительного происхождения – яблоку, персику, орехам, ржи, пшенице и др. (n = 12; 38,7%). Как правило, сенсibilизация к пищевыми аллергенами сочеталась с перекрестной респираторной реакцией к аллергенам деревьев, луговых и сорных трав, что соответствует молекулярной природе и наличию PR-10 белка в их структуре.

Следует отметить, что в диагностической панели «Атопия» (реактивы производства PROTIA inc., Ю. Корея, методом иммуноблоттинга) используется смесь аллергенов ольха-береза, а в «пищевой», «респираторной» и «мульти»-панелях есть аллергены отдельных деревьев. В тех случаях, когда клинические проявления обострения ринита и бронхообструктивного синдрома соответствовали весеннему периоду палликации деревьев, сенсibilизация не была выявлена при тестировании со смесью ольха-береза (tx), но при молекулярной диагностике с использованием молекул f95 (персик) и f49 (яблоко) наблюдалась реакция 2-3-го класса, что соответствует оральному аллергическому синдрому у этих пациентов (n = 2; 6,45%).

К эпидермальным аллергенам сенсibilизация констатирована у 14 детей (45,2%), из них наиболее выраженная и чаще встречаемая была сенсibilизация к аллергенам кошки (n = 12), причем в 50% случаев она была выше 4 класса сенсibilизации с ярко выраженными клиническими проявлениями. В 6 случаях выраженная



аллергосенсибилизация к аллергенам кошек сопровождалась значительно менее выраженной чувствительностью к аллергенам собак, а в 5 из них — и пищевой сенсибилизацией к свинине. Аллергосенсибилизация к эпидермису собак наблюдалась у 7 пациентов (22,58%), сенсибилизация была 1-2-го класса у большинства детей, только у 2 детей был 4-й класс сенсибилизации.

Количественную сенсибилизацию к группам аллергенов мы отобразили на рисунке 2 (см. 3-ю стр. обложки), на одну группу аллергенов сенсибилизация была выявлена у 6 детей, на 2 группы аллергенов — 9 детей, на 3 группы аллергенов сенсибилизация встречалась у 10 ребят, на 4 группы аллергенов чувствительность была у 4 пациентов, и у 1 ребенка была сенсибилизация на 5 групп аллергенов (рис. 2, см. 3-ю стр. обложки).

В наше исследование не вошли дети с классическими проявлениями поллиноза, так как их состояние здоровья позволяло в осенне-зимний период, вне периода палликации, провести кожные пробы с растительными аллергенами и верифицировать сенсибилизацию. В связи с этим, по результатам нашего исследования моносенсибилизация на деревья или на отдельные травы не была выявлена.

В тех случаях, когда аллергосенсибилизация не была верифицирована ( $n = 23$ ; 42,59%), были выявлены другие этиологические факторы гиперчувствительности. Ринопатия у этих детей ассоциировалась с синдромом избыточного бактериального роста в кишечнике, в результате чего страдала микробиота ребенка и его резистентность к инфекциям респираторного тракта.

В тех случаях, когда нами были определены диагностически значимые аллергены, детям рекомендовалась аллергенспецифическая иммунотерапия сублингвальными препаратами (СЛИТ). В нескольких случаях родителей устраивал эффект от проводимой лекарственной терапии и диетотерапии, поэтому ими откладывался старт СЛИТ.

За год наблюдения в динамике получили СЛИТ аллергенами домашней пыли — 12 человек, аллергенами березы — 5, смесью аллергенов луговых трав — 3, полынью — 1 ребенок. У некоторых пациентов совмещалась терапия СЛИТ с интраназальными глюкокортикостероидами, которым добавлялись антигистаминные препараты и антилейкотриеновые для предупреждения рецидивов бронхообструктивного синдрома. По-

сле первого курса СЛИТ у всех пациентов отмечалось значительное облегчение симптомов. Ремиссия по БОС в течение 8 месяцев сохранялась у всех пациентов с бронхиальной астмой, наблюдались лишь единичные эпизоды БА у 3 больных.

В 23 случаях с невыявленной аллергосенсибилизацией были верифицированы другие причины возникновения схожих симптомов. В частности, врожденная лактазная недостаточность, хроническая рефлюксная болезнь, хроническое носительство патогенной бактериальной флоры, нарушение осанки, рецидивирующее течением герпетической инфекции, железодефицитные состояния и другое.

## Заключение

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

Аллергообследование методом мультиплексного анализа (PROTIA Inc., Ю. Корея) является достаточно информативным и доступным для обследования пациентов с аллергосенсибилизацией, для выбора дальнейшей тактики ведения и аллергенспецифической иммунотерапии.

При подозрении на чувствительность к деревьям, необходимо выбирать панели с отдельными позициями аллергенов береза и ольха.

Дети, страдающие длительным кашлем, для выявления коморбидных состояний, влияющих на течение аллергопатологии должны тщательно обследоваться у таких специалистов, как гастроэнтеролог, оториноларинголог, инфекционист, что необходимо для грамотной коррекции состояния здоровья пациента.

Для верификации тяжелого декомпенсированного аллергического ринита с повышенной чувствительностью к возбудителям инфекционных заболеваний необходимо проведение риноцитогаммы, посевов на условно-патогенную и патогенную флору с определением устойчивости к антибиотикам для подбора эффективной санации.

Генетические дефекты пищеварения, ферментопатии и другие нарушения обмена следует учитывать при выборе рациона питания и формирования диеты для пациента.

Диетотерапия — один из важнейших этапов лечения аллергического и неаллергического ринита, ассоциированного с расстройствами пищеварения.

## Список литературы / References

1. Бельмер С.В. Лактазная недостаточность: современная концепция питания // Лечащий врач, 2023. Т. 26, № 6. С. 35-40. [Belmer S.V. Lactase deficiency: modern nutrition concept. *Lechashchiy vrach = Attending Physician*, 2023, Vol. 26, no. 6, pp. 35-40. (In Russ.)]



2. Козлов И.Г. Микробиота, мукозальный иммунитет и антибиотики: тонкости взаимодействия // РМЖ, 2018. № 8 (I). С. 19-27. [Kozlov I.G. Microbiota, mucosal immunity and antibiotics: subtleties of interaction. *RMZh = Russian Medical Journal*, 2018, no. 8 (I), pp. 19-27. (In Russ.)]
3. 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., Rychkova O.A. A modern view on the problem of the prevalence of allergic diseases in children. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii = Allergology and Immunology in Pediatrics*, 2021, no. 2, pp. 4-10. (In Russ.)]
4. РАДАР. Аллергический ринит у детей: рекомендации и алгоритм при детском аллергическом рините / Под ред. Ревявкиной В.А., Дайхес Н.А., Геппе Н.А. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Медиа Медичи, 2020. 100 с. [RADAR. Allergic rhinitis in children: recommendations and algorithm for childhood allergic rhinitis / Ed. Revyavkina V.A., Dykhes N.A., Geppe N.A. 3<sup>rd</sup> ed., revised. and additional]. Moscow: Media Medichi, 2020. 100 p.
5. Goodrich J.K., Davenport E.R., Clark A.G., Ley R.E. The relationship between the human genome and microbiome comes into view. *Annu Rev. Genet.*, 2017, Vol. 51, pp. 413-433.
6. Kuchay R.A.H. New insights into the molecular basis of lactase non-persistence/persistence: a brief review. *Drug Discov. Ther.*, 2020, Vol. 14, no. 1, pp. 1-7.
7. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. doi: 10.1111/all.15889.
8. Under Creative Commons License: Attribution, Mullol J., Del Cuvillo A., Lockey R.F. Rhinitis Phenotypes. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2020, Vol. 8, no. 5, pp. 1492-1503.
9. Suchy F.J., Brannon P.M., Carpenter T.O., Fernandez J.R., Gilsanz V., Gould J.B., Hall K., Hui S.L., Lupton J., Mennella J., Miller N.J., Osganian S.K., Sellmeyer D.E., Wolf M.A. NIH consensus development conference statement: lactose intolerance and health. *NIH Consens. StateSci. Statements*, 2010, Vol. 27, pp. 1-27.
10. Wanes D., Husein D.M., Naim H.Y. Congenital lactase deficiency: mutations, functional and biochemical implications, and future perspectives. *Nutrients*, 2019, Vol. 11, no. 2, 461. doi: 10.3390/nu11020461.

---

**Авторы:**

**Мархайчук А.З.** — врач — аллерголог-иммунолог  
Консультативно-диагностического центра для детей  
ГБУЗ «Детская областная больница Калининградской  
области» Министерства здравоохранения  
Калининградской области; младший научный сотрудник  
Центра иммунологии и клеточных биотехнологий  
ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет  
имени Иммануила Канта», г. Калининград, Россия

**Горбунова А.Ю.** — лаборант-исследователь  
лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН  
«Санкт-Петербургский научно-исследовательский  
институт эпидемиологии и микробиологии имени  
Пастера»; врач — аллерголог-иммунолог ГБУЗ  
«Городская поликлиника № 117», Санкт-Петербург,  
Россия

**Authors:**

**Marhaichuk A.Z.**, Allergist-Immunologist, Consultative  
and Diagnostic Center, Children's Regional Hospital of  
the Kaliningrad Region; Senior Research Associate, Center  
of Immunology and Cell Technologies, Immanuel Kant Baltic  
Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

**Gorbunova A.Yu.**, Laboratory Assistant-Researcher,  
Laboratory of Molecular Immunology, Saint Petersburg  
Pasteur Institute; Allergologist-immunologist, City Polyclinic  
No. 117, St. Petersburg, Russian Federation

**Гончаров А.Г.** — к.м.н., старший научный сотрудник Центра иммунологии и клеточных биотехнологий ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград, Россия

**Тузанкина И.А.** — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук; главный детский иммунолог Министерства здравоохранения Свердловской области, врач аллерголог-иммунолог ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург, Россия

**Goncharov A.G.**, PhD (Medicine), Senior Researcher, Center for Immunology and Cellular Biotechnologies, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

**Tuzankina I.A.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Honored Worker of Science of the Russian Federation, Chief Research Associate, Laboratory of Immunology of Inflammation, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences; Chief Pediatric Immunologist of the Ministry of Health of the Sverdlovsk Region, Allergologist-Immunologist, Children's Regional Clinical Hospital No. 1 Yekaterinburg, Russian Federation

---

Поступила 30.07.2024  
Принята к печати 06.08.2024

Received 30.07.2024  
Accepted 06.08.2024

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ СПЕКТРА ЭНДЕМИЧНЫХ ИЗОФОРМ АЛЛЕРГЕНА Bet v 1 НА ТЕРРИТОРИИ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Пархомчук О.Ю., Фомина Е.Г., Григорьева Е.Е.

Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии, эпидемиологии, вирусологии и микробиологии  
ГУ «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья» г. Минск, Республика Беларусь

**Резюме.** Береза повислая, занимающая область умеренного климата, чаще всего встречается на территории Северной Америки и Европы. Ежегодно в период с апреля по май наблюдается интенсивное пыление берез, которое очень часто является одной из главных причин весеннего поллиноза, негативно влияя на качество жизни многих людей. Пыльцевая аллергия (поллиноз) занимает одно из ведущих мест среди аллергических заболеваний. В Европейском регионе значимой является сенсibilизация к пыльце березы. Bet v 1 – главный аллерген пыльцы березы, ответственный за выработку специфических IgE у 95% пациентов, сенсibilизированных к пыльце березы. Bet v 1 принадлежит к классу белков PR-10, включающих в себя большую группу аэроаллергенов и распространенных пищевых аллергенов. В настоящее время в соответствии с номенклатурой аллергенов выделяют 27 вариантов (изоформ) белка Bet v 1, которые отличаются между собой чаще всего только несколькими аминокислотами.

Целью настоящего исследования являлось определение разнообразия генетических вариантов главного аллергена пыльцы березы Bet v 1 на территории Республики Беларусь.

Исследована пыльца березы повислой, собранная в весенний период. Получены рекомбинантные векторные конструкции, содержащие гены, кодирующие различные изоформы аллергена Bet v 1. Определена нуклеотидная последовательность клонированных фрагментов. Установлено, что в 3 сиквенсах присутствуют интронированные участки, прерывающие кодирующую часть гена. Еще в 2 последовательностях обнаружена укороченная рамка считывания.

Проведен анализ результатов исследования спектра изоформ белка Bet v 1. Полученные последовательности в той или иной степени соответствуют 11 генетическим вариантам изучаемого аллергена. Большая часть (86%) выявленных вариантов соответствует 7 изоформам 2 изоаллергенов, размещенных в базе данных аллергенных белков, среди которых преобладают Bet v 1.0101-подобные последовательности (42%); за ними следует группа, объединенная вариантом Bet v 1.0104 – 19%, третье место (11%) занимают Bet v 1.0102-подобные последовательности. Изоаллерген Bet v 1.02 представлен толь-

---

### Адрес для переписки:

Пархомчук Ольга Юрьевна  
Научно-исследовательский институт гигиены,  
токсикологии, эпидемиологии, вирусологии  
и микробиологии  
220114, Республика Беларусь, г. Минск,  
ул. Филимонова, 23.  
Тел./факс: +375 (17) 374-24-41.  
E-mail: olgaparhom4uk@mail.ru

### Address for correspondence:

Olga Yu. Parkhomchuk  
Research Institute of Hygiene, Toxicology,  
Epidemiology, Virology and Microbiology  
23 Filimonov St  
Minsk  
220114 Republic of Belarus  
Phone/fax: +375 (17) 374-24-41.  
E-mail: olgaparhom4uk@mail.ru

---

### Образец цитирования:

О.Ю. Пархомчук, Е.Г. Фомина, Е.Е. Григорьева  
«Определение спектра эндемичных изоформ аллергена  
Bet v 1 на территории Республики Беларусь»  
// Российский иммунологический журнал, 2025. Т. 28,  
№ 2. С. 215-220.  
doi: 10.46235/1028-7221-17059-EOE

© Пархомчук О.Ю. и соавт., 2025  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### For citation:

O.Yu. Parkhomchuk, E.G. Fomina, E.E. Grigorieva  
“Evaluation of endemic Bet v 1 allergen spectrum at  
the territory of the Republic of Belarus”, Russian Journal  
of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2025,  
Vol. 28, no. 2, pp. 215-220.  
doi: 10.46235/1028-7221-17059-EOE

© Parkhomchuk O.Yu. et al., 2025  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-17059-EOE

ко одним вариантом — максимально сходным с изоформой Bet v 1.0204 — и составил минимальных 3% от общего количества сиквенсов. В пределах одного дерева определено 7 изоформ Bet v 1. Установлено, что преобладающей изоформой главного аллергена пыльцы березы Bet v 1 является Bet v 1.0101 (Bet v 1a, X15877.1).

*Ключевые слова:* *Betula pendula*, *Bet v 1*, изоформы, PR-10, аллерген, поллиноз

## EVALUATION OF ENDEMIC Bet v 1 ALLERGEN SPECTRUM AT THE TERRITORY OF THE REPUBLIC OF BELARUS

Parkhomchuk O.Yu., Fomina E.G., Grigorieva E.E.

*Research Institute of Hygiene, Toxicology, Epidemiology, Virology and Microbiology, Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health, Minsk, Republic of Belarus*

**Abstract.** The birch tree occupies the temperate climate region in North America and Europe. Every year between April and May, the birch trees pollinate intensively, which is a common cause of seasonal pollinosis which negatively affects the quality of life in many subjects. Pollen allergy (pollinosis) is among the leading allergic diseases. Sensitization to birch pollen is common in the European regions. Bet v 1 is the main birch pollen allergen which may induce specific IgE in 95% of patients sensitized with birch pollen. Bet v 1 belongs to the PR-10 class of proteins, which includes a large group of aeroallergens and common food allergens. Currently, according to the nomenclature of allergens, 27 variants (isoforms) of Bet v 1 proteins are discerned which may often differ in only several amino acids. The aim of this study was to determine the genetic diversity of the major birch pollen allergen Bet v 1 on the territory of the Republic of Belarus. We studied the pollen samples from birch collected in spring time. Recombinant vector constructs containing genes encoding different isoforms of Bet v 1 allergen were obtained. The nucleotide sequences of the cloned fragments have been determined. Three sequences were found to contain intronic regions interrupting the coding part of the gene. An abridged reading frame was detected in two other sequences. We evaluated the spectrum of Bet v 1 protein isoforms. The sequences obtained are related to 11 genetic variants of the studied allergen to a greater or lesser extent. The majority (86%) of the identified variants correspond to 7 isoforms of 2 isoallergens retrieved in the database of allergenic proteins, with Bet v 1.0101-like sequences being more common (42%), followed by the group with common Bet v 1.0104 variant (19%). The third position (11%) is occupied by Bet v 1.0102-like sequences. The Bet v 1.02 isoallergen is represented by a single variant which is closely similar to the Bet v 1.0204 isoform (3% of the total number of sequences under study). 7 Bet v 1 isoforms were identified within one phylogenetic tree. Bet v 1.0101 (Bet v 1a, X15877.1) was found to be the predominant isoform of the main birch pollen Bet v 1 allergen.

*Keywords:* *Betula pendula*, *Bet v 1*, allergen, isoforms, PR-10, allergen, hay fever

### Введение

Известно, что белки PR-10 кодируются небольшим числом генов, которые экспрессируются изначально в корнях и в ответ на различные стрессы и повреждения тканей индуцируются во всех частях растения. Гены, экспрессируемые в пыльце березы повислой, кодируют смесь изоформ Bet v 1 с различной IgE-реактивностью [5, 11, 13, 14]. В настоящее время переменные нуклеотидные последовательности Bet v 1 объединены подкомитетом по номенклатуре аллергенов ВОЗ и Международным союзом иммунологи-

ческих обществ в отдельную базу данных. Что касается белка Bet v 1, то основным критерием включения новой нуклеотидной последовательности в базу служит подтвержденная экспрессия гена в пыльце березы повислой, как минимум на уровне мРНК. В соответствии с принципами, лежащими в основе формирования номенклатуры, аллергены с подобными биохимическими функциями, молекулярной массой и идентичностью последовательности более 67% относят к изоаллергенам. В базе данных в настоящий момент зарегистрировано три изоаллергена Bet v 1: Bet v 1.01, Bet v 1.02, Bet v 1.03. Сходные после-



довательности группируются как варианты (изоформы) изоаллергена, если они демонстрируют идентичность более 90%. Выделяют 27 изоформ аллергена Bet v 1, к которым относятся 32 последовательности из GenBank [1, 8].

По данным литературы, известно, что существуют значительные генетические различия между отдельными деревьями березы повислой, даже в пределах одной среды обитания. Относительное обилие определенных вариантов Bet v 1 будет влиять на аллергенность пыльцы [10].

**Целью данного исследования** являлось определение спектра изоформ главного аллергена пыльцы березы Bet v 1, встречающихся на территории Республики Беларусь (эндемичные изоформы).

## Материалы и методы

Для исследования была использована пыльца берез ( $n = 90$ ) (*Betula pendula*), кластеризованных по 9 группам в зависимости от места произрастания (населенному пункту), собранная в весенний период на территории шести областей Республики Беларусь.

Выделение суммарной РНК из образцов пыльцы осуществлялось методом, основанным на применении LiCl [3]. Синтез кДНК на матрице РНК осуществляли с помощью реакции обратной транскрипции с применением набора реагентов RevertAid First cDNA Synthesis Kit производства Thermo Scientific, США, согласно прилагаемой инструкции.

Получение амплификатов гена, кодирующего белок Bet v 1, выполнялось методом ПЦР с использованием специфических олигонуклеотидных последовательностей, синтезированных ООО «АртБиоТех», Республика Беларусь: Bet v 1dH 5' – CGCGAAGCTTATGGGTGTTТТСААТТАСГА – 3' (прямой), Bet v 1rX 5' – GCGCCTCGAGGTTGTAGGCATCGGAGTG – 3' (обратный). Состав реакционной смеси: по 15 пмоль праймеров (ООО «АртБиоТех», Республика Беларусь), 2,5 мкл 10× буфера, 1,5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 0,2 мМ дНТФ, 1 мкл кДНК, 1,25 ед. АртStart-полимеразы (ООО «АртБиоТех», Республика Беларусь), деионизованная вода до конечного объема 25 мкл. Режим амплификации: 95 °С – 2 мин; 95 °С – 45 с, 55 °С – 45 с, 72 °С – 45 с, количество циклов – 35; 72 °С – 10 мин.

Анализ фрагментов ДНК, полученных в результате проведения ПЦР, осуществляли методом электрофореза в 1,5%-ном агарозном геле. Электрофорез вели в трис-боратном буфере, pH 8,0, в течение 45 мин. ДНК визуализировали с

помощью окрашивания геля бромистым этидием с последующим просмотром в УФ.

Для клонирования очищенного ПЦР-фрагмента в полилинкер вектора pJET1.2/blunt (Thermo Scientific, США) по «тупым» концам был применен набор CloneJET PCR Cloning Kit (Thermo Scientific, США) в соответствии с инструкцией производителя. Лигирование проводили в объеме 20 мкл. В качестве лигирующего фермента использовали T4 DNA Ligase (Thermo Scientific, США) согласно инструкции производителя.

Трансформацию бактериальных клеток *Escherichia coli XLBlue (recA1 endA1 gyrA96 thi-1 hsdR17 supE44 relA1 lac [F proAB lacI qZ M15 Tn10 (Tet r)])* лигазной смесью осуществляли методом теплового шока. Селекция трансформированных бактериальных клеток выполнялась на среде LB (Titan Biotech, Индия), содержащей 50 мкг/мл ампициллина.

Выделение плазмидной ДНК проводилось колоночным методом с использованием набора реагентов GeneJET Plasmid Miniprep Kit (Thermo Scientific, США) в соответствии с инструкцией производителя.

Специфичность клонированного фрагмента подтверждалась секвенированием по методу Сэнгера [9]. Постановка секвенирующей реакции осуществлялась с использованием набора Brilliant Dye Terminator V3.1 Cycle Sequencing Kit (Thermo Scientific, США) в соответствии с инструкцией производителя. Разделение фрагментов ДНК, полученных в результате секвенирующей реакции, проводилось методом капиллярного электрофореза на генетическом анализаторе 3500xL Applied Biosystems. Последующая обработка полученных данных выполнялась при помощи программы Bioedit Sequence Alignment Editor version 7.2.5. Идентификация гомологичных генов Bet v 1 была реализована с помощью программы BLAST (basic local alignment search tool) с использованием известных последовательностей на уровне нуклеотидов и белков [2].

## Результаты и обсуждение

В результате исследования получено 49 рекомбинантных плазмидных ДНК с клонированными генами, кодирующими единичные копии изоформ белка Bet v 1. Определено 49 нуклеотидных последовательностей, соответствующих 36 различным пептидам, которые в той или иной степени соотносятся с 11 вариантами аллергена Bet v 1. В пыльце одного дерева установленные последо-

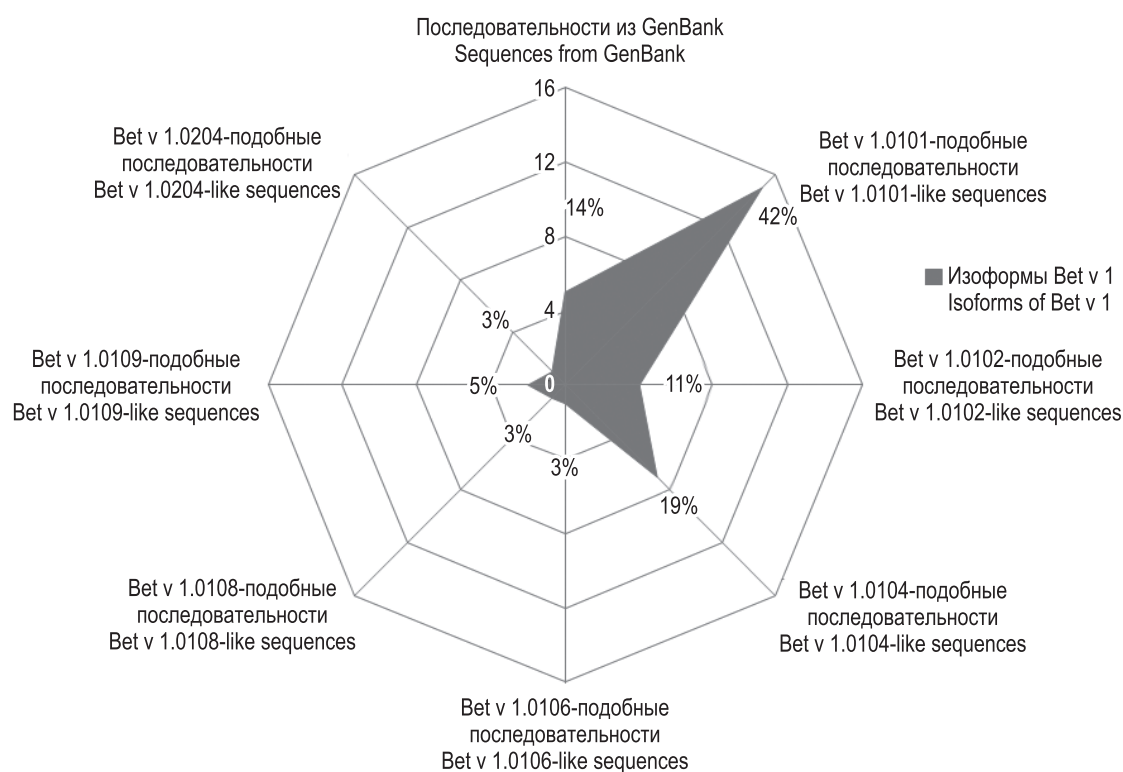


Рисунок 1. Структура спектра изоформ Bet v 1

Figure 1. Structure of the spectrum of Bet v 1 isoform

вательности кодировали белки, с разной степенью сходства (от 93% до 100%) соответствующие 7 изоформам главного аллергена пыльцы березы. Не все идентифицированные генетические варианты соотносились с изоаллергенами, размещенными в базе данных аллергенных белков. Часть из них проявила максимальное сходство с депонентами GenBank, которые не включены в перечень аллергенов. На диаграмме видно, что 14% установленных последовательностей максимально сходны с задепонированными только в GenBank. Большая часть (86%) выявленных вариантов соответствует 7 изоформам 2 изоаллергенов, размещенных в базе данных аллергенных белков, среди которых преобладают Bet v 1.0101-подобные последовательности (42%); за ними следует группа, объединенная вариантом Bet v 1.0104 – 19%, третье место (11%) занимают Bet v 1.0102-подобные последовательности. Изоаллерген Bet v 1.02 представлен только одним вариантом – максимально сходным с изоформой Bet v 1.0204 – и составил минимальных 3% от общего количества сиквенсов (рис. 1).

В процессе исследования были обнаружены две последовательности с укороченной открытой рамкой считывания. В первом случае длина составила 320 п.н. (106 аминокислот), во втором – 385 п.н. (128 аминокислот). Полученные сиквен-

сы имели наивысшую гомологию с вариантами Bet v 1.0101 и Bet v 1.0109 (Z80101.1). В трех сиквенсах были обнаружены и некодирующие участки – интроны, положение которых было практически идентичным во всех анализируемых последовательностях. В двух случаях некодирующие участки отсутствовали. Тем не менее результаты выравнивания с известными последовательностями GenBank показали практически полное соответствие кодирующих частей. Во всех остальных вариантах размеры интронов варьировали от 84 п.н. до 104 п.н. По данным литературы наличие интронных последовательностей может стимулировать инициацию транскрипции, повышать стабильность пре-мРНК в ядре или скорость экспорта мРНК в цитоплазму.

## Заключение

Определен спектр изоформ Bet v 1 березы повислой, произрастающей на территории Республики Беларусь. Показано высокое генетическое разнообразие клонированных последовательностей. Несмотря на то, что все полученные варианты экспрессируются в виде РНК в пыльце, часть выявленных последовательностей (14%) не входит в состав базы данных аллергенов. Как и ожидалось, большинство полученных последова-

тельностью (36,7%) идентичны или максимально подобны (от 97,5% до 99,4%) по аминокислотному составу аллергену Bet v 1.0101, что соответствует результатам исследований, проведенных в других европейских странах: Австрии, Швеции, Нидерландах [4, 6, 10, 12]. 29 сиквенсов (59,2%) с разной степенью сходства (от 93,1% до 100%) гомологичны еще 10 вариантам Bet v 1, часть из которых ( $n = 6$ ) задепонирована в базе данных аллергенных белков. Укороченная рамка считывания была обнаружена в 2 случаях. Установлено, что в пыльце одного дерева экспрессируются

белки, соответствующие 7 изоформам главного аллергена пыльцы березы.

Выявлены интронированные участки, прерывающие кодирующую часть гена в 3 сиквенсах, что по данным литературы может повышать стабильность пре-мРНК в ядре, скорость экспорта мРНК в цитоплазму, а также стимулировать инициацию транскрипции [7].

Последовательности с установленными аминокислотными заменами представлены в GenBank (коды доступа PP639721, PP663111 – PP6663140).

## Список литературы / References

1. Allergen Nomenclature. Available at: <http://www.allergen.org/index.php> (accessed 23 July 2024).
2. Basic Local Alignment Search. Available at: <https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>. (accessed 23 July 2024).
3. Bijli K.M., Singh B.P., Sridhara S., Arora N. Isolation of total RNA from pollens. *Prep. Biochem. Biotechnol.*, 2001, Vol. 31, no. 2, pp. 155-162.
4. Erler A., Hawranek T., Krückemeier L., Asam C., Egger M., Ferreira F., Briza P. Proteomic profiling of birch (*Betula verrucosa*) pollen extracts from different origins. *Proteomics*, 2011, Vol. 11, no. 8, pp. 1486-1498.
5. Ferreira F.D., Hoffmann-Sommergruber K., Breiteneder H., Pettenburger K., Ebner C., Sommergruber W., Steiner R., Bohle B., Sperr W.R., Valent P. Purification and characterization of recombinant Bet v I, the major birch pollen allergen. Immunological equivalence to natural Bet v I. *J. Biol. Chem.*, 1993, Vol. 268, no. 26, pp. 19574-19580.
6. Friedl-Hajek R., Radauer C., O'Riordain G., Hoffmann-Sommergruber K., Leberl K., Scheiner O., Breiteneder H. New Bet v 1 isoforms including a naturally occurring truncated form of the protein derived from Austrian birch pollen. *Mol. Immunol.*, 1999, vol. 36, no. 10, pp. 639-645.
7. Hoffmann-Sommergruber K., Vanek-Krebitz M., Radauer C., Wen J., Ferreira F., Scheiner O., Breiteneder H. Genomic characterization of members of the Bet v 1 family: genes coding for allergens and pathogenesis-related proteins share intron positions. *Gene*, 1997, vol. 197, no. 1-2, pp. 91-100.
8. Radauer C., Nandy A., Ferreira F., Goodman R.E., Larsen J.N., Lidholm J., Pomés A., Raulf-Heimsoth M., Rozynek P., Thomas W.R., Breiteneder H. Update of the WHO/IUIS Allergen Nomenclature Database based on analysis of allergen sequences. *Allergy*, 2014, Vol. 69, no. 4, pp. 413-419.
9. Sanger F., Nicklen S., Coulson A.R. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1977, Vol. 74, no. 12, pp. 5463-5467.
10. Schenk M.F., Cordewener J.H., America A.H., Van't Westende W.P., Smulders M.J., Gilissen L.J. Characterization of PR-10 genes from eight *Betula* species and detection of Bet v 1 isoforms in birch pollen. *BMC Plant Biol.*, 2009, Vol. 9, no. 24, 24. doi: 10.1186/1471-2229-9-24.
11. Schenk M.F., Gilissen L.J., Esselink G.D., Smulders M.J. Seven different genes encode a diverse mixture of isoforms of Bet v 1, the major birch pollen allergen. *BMC Genomics*, 2006, Vol. 7, 168. doi: 10.1186/1471-2164-7-168.
12. Swoboda I., Jilek A., Ferreira F., Engel E., Hoffmann-Sommergruber K., Scheiner O., Kraft D., Breiteneder H., Pittenauer E., Schmid E. Isoforms of Bet v 1, the major birch pollen allergen, analyzed by liquid chromatography, mass spectrometry, and cDNA cloning. *J. Biol. Chem.*, 1995, Vol. 270, no. 6, pp. 2607-2613.
13. von Loetzen C.S., Jacob T., Hartl-Spiegelhauer O., Vogel L., Schiller D., Spörlein-Güttler C., Schobert R., Vieths S., Hartl M. J., Rösch P. Ligand recognition of the major birch pollen allergen Bet v 1 is isoform dependent. *PLoS One*, 2015, Vol. 10, no. 6, e0128677. doi: 10.1371/journal.pone.0128677.
14. Wagner S., Radauer C., Bublin M., Hoffmann-Sommergruber K., Kopp T., Greisenegger E.K., Vogel L., Vieths S., Scheiner O., Breiteneder H. Naturally occurring hypoallergenic Bet v 1 isoforms fail to induce IgE responses in individuals with birch pollen allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2008, Vol. 121, no. 1, pp. 246-252.

### Авторы:

**Пархомчук О.Ю.** — научный сотрудник, аспирант лаборатории иммунологии и клеточной биотехнологии, Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии, эпидемиологии, вирусологии и микробиологии ГУ «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья» г. Минск, Республика Беларусь

### Authors:

**Parkhomchuk O. Yu.**, Research Associate, Postgraduate Student, Laboratory of Immunology and Cellular Biotechnology, Research Institute of Hygiene, Toxicology, Epidemiology, Virology and Microbiology, Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health, Minsk, Republic of Belarus

**Фомина Е.Г.** — д.б.н., заведующая лабораторией иммунологии и клеточной биотехнологии, Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии, эпидемиологии, вирусологии и микробиологии ГУ «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья» г. Минск, Республика Беларусь

**Fomina E.G.**, PhD, MD (Biology), Head, Laboratory of Immunology and Cellular Biotechnology, Laboratory of Immunology and Cellular Biotechnology, Research Institute of Hygiene, Toxicology, Epidemiology, Virology and Microbiology, Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health, Minsk, Republic of Belarus

**Григорьева Е.Е.** — к.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии и клеточной биотехнологии, Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии, эпидемиологии, вирусологии и микробиологии ГУ «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья» г. Минск, Республика Беларусь

**Grigorieva E.E.**, PhD (Biology), Associate Professor, Leading Research Associate, Laboratory of Immunology and Cellular Biotechnology, Research Institute of Hygiene, Toxicology, Epidemiology, Virology and Microbiology, Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health, Minsk, Republic of Belarus

---

Поступила 06.08.2024  
Принята к печати 06.08.2024

Received 06.08.2024  
Accepted 06.08.2024



## АЛЛЕРГОКАРТИРОВАНИЕ У ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ И ПАЦИЕНТОВ С ГЕЛЬМИНТОЗАМИ ПО РЕСПУБЛИКЕ ИНГУШЕТИЯ

Пугоева Х.Б., Максимова А.В., Татаурщикова Н.С.

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

**Резюме.** Аллергокартирование – современная методика диагностики аллергических заболеваний у иммунокомпрометированных пациентов. Частые рецидивирующие респираторные вирусные инфекции приводят к искаженной картине классического течения аллергических заболеваний. Аллергологическое обследование пациентов включало в себя *prick*-тесты, анализ крови на специфические IgE методом ImmunoCap.

Цель исследования – оценить распространенность и спектр сенсибилизации у иммунокомпрометированных пациентов и пациентов с гельминтозами по Республике Ингушетия.

Данное исследование проводилось с целью изучения распространенности и типа сенсибилизации у 30 иммунокомпрометированных пациентов в возрасте от 18 до 55 лет, страдающих АР, АтД, ПА.

Исследование проводилось в Аллергологическом центре № 1 г. Магас, республики Ингушетия и охватывало период в 12 месяцев.

Из 23 пациентов (77%) страдали аллергией и ХГВИ (ЦМВИ, ЭБИ, ГВ 6-го типа, ВПГ 1-го типа), с частыми ОРИ, 7 пациентов (23%) страдали аллергией и паразитарными инвазиями.

Пищевая аллергия была выявлена у 7 человек. Из них сенсибилизация к *Bos d 4* составляла 57%, к *Gal d 1,5* – 43%, к *Tri a 14* – 43%, *Mus a* – 29%, *Ory 5* – 29%.

Наиболее часто пациенты подвержены к сенсибилизации к аллергокомпонентам сорных трав *Amb a 1* – в 30%. Сенсибилизация к букоцветным деревьям составила 17%. Сенсибилизация к аллергокомпонентам злаковых трав выявлялась в 2 раза реже, чем к деревьям: к мажорному компоненту аллергена пыльцы тимофеевки *Phl p 1* было сенсибилизировано 8% пациентов. Также отмечалась сенсибилизация к *Der f 1*, *Der f p 1* – 22%.

Наиболее часто пациенты с гельминтозами были сенсибилизированы к пищевым аллергенам. Из них сенсибилизация к *Bos d 4* составила у пациента 1 (45%) и пациента 4 (50%).

*Der f 1* демонстрирует высокую сенсибилизацию у пациентов 6 и 3 до 30%. Пациент 2 демонстрирует широкий спектр аллергенов со значительными значениями для *Tri a 14* (35%), *Mus a* (15%), *Bet v 1* (10%) и *Phl p 1* (25%). К *Gal d 1* наблюдается высокая сенсибилизация у пациента 3 (30%) и пациента

### Адрес для переписки:

Пугоева Хяди Баматгиреевна  
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов  
имени Патриса Лумумбы»  
386001, Россия, Республика Ингушетия,  
г. Магас, ул. Мальсагова, 47, кв. 40.  
Тел.: 8 (928) 214-29-26.  
E-mail: [pugoeva.khadi@mail.ru](mailto:pugoeva.khadi@mail.ru)

### Address for correspondence:

Khyadi B. Pugoeva  
P. Lumumba People's Friendship University of Russia  
47 Malsagov St, Apt 40  
Magas, Republic of Ingushetia  
386001 Russian Federation  
Phone: +7 (928) 214-29-26.  
E-mail: [pugoeva.khadi@mail.ru](mailto:pugoeva.khadi@mail.ru)

### Образец цитирования:

Х.Б. Пугоева, А.В. Максимова, Н.С. Татаурщикова  
«Аллергокартирование у иммунокомпрометированных  
пациентов и пациентов с гельминтозами по Республике  
Ингушетия» // Российский иммунологический журнал,  
2025, Т. 28, № 2, С. 221–228.  
doi: 10.46235/1028-7221-17007-AMI

© Пугоева Х.Б. и соавт., 2025  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### For citation:

Kh.B. Pugoeva, A.V. Maksimova, N.S. Tataurschikova  
“Allergy mapping in immunocompromised patients and patients  
with helminthiasis in the Republic of Ingushetia”, *Russian  
Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii  
Zhurnal*, 2025, Vol. 28, no. 2, pp. 221–228.  
doi: 10.46235/1028-7221-17007-AMI

© Pugoeva Kh.B. et al., 2025  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-17007-AMI

5 (35%). Также высоко распространена сенсibilизация к алергокомпонентам сорных трав Amb a 1 у пациента 7 (45%) и пациента 2 (15%).

Эти особенности в спектре сенсibilизации связаны с нарушением мукозального иммунитета слизистой кишечника у пациентов с глистной инвазией, что в свою очередь является фактором риска для развития сенсibilизации к пищевым алергенам.

*Ключевые слова:* иммунокомпрометированные пациенты, алергокартирование, гельминтозы, респираторная алергия, пищевая алергия, сенсibilизация

## ALLERGY MAPPING IN IMMUNOCOMPROMISED PATIENTS AND PATIENTS WITH HELMINTHIASIS IN THE REPUBLIC OF INGUSHETIA

Pugoeva Kh.B., Maksimova A.V., Tataurschikova N.S.

*P. Lumumba People's Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation*

**Abstract.** Allergy mapping is a modern technique for diagnosing allergic diseases in immunocompromised patients. Frequent recurrent respiratory viral infections lead to altered classic course in allergic diseases. The aim of the study was to assess the prevalence and spectrum of sensitization in immunocompromised patients and patients with helminthiasis in the Republic of Ingushetia. Allergological examination of patients included prick tests, a blood test for specific IgE using ImmunoCAP. This study was conducted to study the prevalence and type of sensitization in 30 immunocompromised patients aged 18 to 55 years suffering from AR, AtD, PA. Of them, 23 subjects (77%) suffered from allergies and chronic viral infections (CMV, EBV, type 6 HHV, type 1 HSV), with frequent acute respiratory infections, 7 patients (23%) suffered from allergies and parasitic invasions. Food allergies were detected in 7 cases. In these patients, sensitization to Bos d 4 was detected in 57%; to Gal d 1.5, in 43%; to Tri a 14, in 43%; to Mus a, 29%; to Ory 5, in 29% of cases. Most often, patients are susceptible to sensitization to the allergen components of weeds Amb a 1 (30% of cases). Sensitization to beech trees was 17%. Sensitization to the cereal allergens was detected 2 times less often than to trees: 8% of patients were sensitized to the major component of the allergen of Timothy pollen Phl p 1. Most often, patients with helminthiasis were sensitized to food allergens. Of these, Bos d4 sensitization was detected in patient 1 (45%) and patient 4 (50%). Der f 1 demonstrates high sensitization in the patient in patients 6 and 3 up to 30%. Patient 2 exhibited a wide range of allergen sensitization, with significant values for Tri a 14 (35%), Mus a (15%), Bet v 1 (10%) and Phl p 1 (25%). High sensitization to Gal d 1 is observed in patient 3 (30%) and patient 5 (35%). These patterns of sensitization are associated with impaired immunity of intestinal mucosa in the patients with helminthic invasion, which, in turn, is a risk factor for development of sensitization to food allergens.

*Keywords:* immunocompromised patients, allergic mapping, helminthiasis, respiratory allergy, food allergy, sensitization

### Введение

Аллергические заболевания являются одной из основных проблем здравоохранения во всем мире [1]. Ежегодно регистрируется рост аллергической патологии как среди взрослого населения, так и среди детей [2]. Последние несколько десятилетий характеризуются появлением фенотипов аллергических заболеваний, воспалительный каскад которых сопряжен со сложным процессом взаимодействия инфекционного и аллергического воспаления [3].

Неоднократно отмечено, что у лиц, страдающих рецидивирующими респираторными заболеваниями, отмечается более тяжелое течение аллергии, что несомненно необходимо учитывать при планировании как методов диагностики, так и вариантов терапии [4].

Наличие хронической герпетической вирусной инфекции (ХГВИ) в сочетании с аллергическими заболеваниями приводит к ухудшению течения основного заболевания и формированию более тяжелого воспалительного процесса со сто-

роны слизистых в ответ на контакт с причинно-значимым аллергеном [6].

Паразитарные болезни в Российской Федерации в общей сумме инфекционной патологии в 2020 г., как и в предыдущие годы, составляли 4%. На территории Российской Федерации в 2020 г. зарегистрировано порядка 200 тыс. случаев паразитарных заболеваний, показатель заболеваемости составил 118,17 на 100 тыс. населения. На долю Северо-Кавказского федерального округа приходится свыше 14% регистрируемых в России паразитозов. Основными причинами недостаточно эффективной борьбы с паразитами является недооценка влияния их на здоровье населения, недостаточная разработка и осуществление эффективных мер профилактики и охраны окружающей среды. Основу терапии аллергических заболеваний, наряду с базисной противовоспалительной терапией, составляет аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) [7], которая является единственным патогенетическим методом лечения, воздействующим непосредственно на причину развития аллергического заболевания. Однако для того, чтобы эффективность АСИТ была высокой, перед началом данного вида лечения необходимо проведение качественной алергодиагностики.

Последние годы широкое распространение получил метод молекулярной алергодиагностики (MAD), основанный на проведении детального алергокомпонентного, молекулярного анализа спектра сенсибилизации, который позволяет прогнозировать не только варианты специфического лечения, но и дать прогнозы развития заболевания и качества жизни пациента [8]. За относительно короткое время, алергокартирование стало золотым стандартом алергологического обследования, открывающим для клиницистов новые возможности в отношении работы с пациентом на качественно более высоком уровне [9].

Наличие у пациента с аллергическим заболеванием признаков иммунокомпрометации приводит к ухудшению течения основного заболевания, вызывая более тяжелый воспалительный процесс со стороны слизистых. Это в свою очередь ведет к еще большему нарушению защитных, барьерных свойств слизистых и в дальнейшем может отразиться на расширении спектра сенсибилизации и повышении степени чувствительности к причинно-значимым аллергенам. С этой точки зрения, проведение качественного алергокартирования, а также оценка алергологических профилей иммунокомпрометированных пациентов с сопутствующей алергопатологией является актуальной проблемой современной алергологии.

**Цель исследования** — оценить характер и спектр сенсибилизации у иммунокомпрометированных пациентов и пациентов с глистной инвазией, страдающих аллергическими заболеваниями в Республике Ингушетия.

## Материалы и методы

Сбор данных проводился в несколько этапов.

### Анамнез и клинический осмотр

Собирался подробный анамнез, включающий информацию об известных аллергических реакциях, перенесенных аллергических реакциях и текущем приеме лекарственных средств. Проводился клинический осмотр для выявления признаков аллергического заболевания на момент обращения за медицинской помощью.

Клинические критерии включения в исследование:

— Частые «простудные» заболевания: более 6 эпизодов в год, тяжелое и длительное течение ОРИ;

— Инфицированность моно- и микст-герпес-вирусной инфекцией;

— Наличие глистной инвазии.

Методы лабораторной диагностики:

— ПЦР крови и мазка из ротоглотки на герпесвирусы (ЦМВИ, ГВ 6-го типа, ВЭБИ, ВПГ 1-го типа).

— ПЦР кала и серологическая диагностика крови на паразитарные заболевания (Токсокароз, Аскаридоз, Описторхоз, Лямблиоз).

— Определение специфического IgE методом immunoCap для выявления сенсибилизации к распространенным аллергенам, включая пищевые, ингаляционные аллергены (сезонные и круглогодичные). Выбор аллергенов был основан на анамнестически значимых региональных данных.

— Кожные prick-тесты проводились в соответствии со стандартными рекомендациями.

Критерии исключения из исследования:

— Беременность и лактация.

— Возраст младше 18 лет и старше 55 лет.

— Первичный иммунодефицит.

— Обострение основного заболевания.

— Острые интеркуррентные инфекционные заболевания.

— Обострение сопутствующей хронической патологии.

### Дизайн исследования

Данное исследование проводилось как проспективное когортное исследование с целью изучения распространенности и спектра сенсибилизации у иммунокомпрометированных пациентов и пациентов с глистной инвазией, страдающих аллергическим ринитом (АР), атопическим дерматитом (АтД), пищевой аллергией (ПА). Ис-

следование проводилось в Аллергологическом центре № 1 г. Магас, республики Ингушетия и охватывало период в 12 месяцев.

В исследование были включены 30 пациентов, из них 23 (77%) иммунокомпromетированных пациентов и 7 (23%) пациентов с глистной инвазией в возрасте от 18 до 55 лет.

Средний возраст составил 35,7 лет SD = 12,3 года).

#### Статистический анализ данных

Собранные данные были проанализированы с помощью статистических методов:

1. Описательная статистика: распространенность и тип аллергии были описаны с помощью описательной статистики. Для различных типов аллергии рассчитывались частоты и проценты.

2. Сравнительный анализ: различия в распространенности аллергии между разными подгруппами иммунокомпromетированных пациентов (например, пациенты с персистирующей герпесвирусной инфекцией против пациентов на паразитарные заболевания) были проанализированы с помощью тестов хи-квадрат и t-тестов.

3. Многомерный анализ: многомерная логистическая регрессия была использована для выявления факторов риска аллергических реакций в группе пациентов с ослабленным иммунитетом. В модель были включены такие переменные, как возраст, пол, основное заболевание и тип.

Все участники дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Строго соблюдалась конфиденциальность и анонимность данных пациентов.

## Результаты и обсуждение

### Демографические данные

Демографические данные участников исследования представляют собой репрезентативную выборку из 30 пациентов в возрасте от 18 до 55 лет, страдающих аллергическими заболеваниями (АР, АтД, ПА). Такое распределение по возрасту может свидетельствовать об актуальности проблемы иммунокомпromетации в различных возрастных группах, что в свою очередь свидетельствует о необходимости проведения более масштабных исследований с целью выявления возможных возрастных особенностей в отношении спектра сенсibilизации у данной группы пациентов.

Из 23 пациентов (77%) страдали аллергией и ХГВИ (ЦМВИ, ЭБИ, ГВ 6-го типа, ВПГ 1-го типа), с частыми ОРИ, 7 пациентов (23%) страдали аллергией и паразитарными инвазиями.

При анализе групп пациентов было установлено, что все 30 пациентов имели сенсibilизацию хотя бы к одному аллергену.

Пищевая аллергия была выявлена у 7 человек (рис. 1). Из них сенсibilизация к белкам коровьего молока (Bos d 4) составляла 57%, к белкам куриного яйца (Gal d 1.5) 43%, к пшенице (Tri a 14) – 43%, банан (Mus a) – 29%, рис (Ory 5) – 29% (рис. 2).

Таким образом, распространенность ПА среди иммунокомпromетированных пациентов, страдающих АЗ, составила 25%.

Это значительно выше, чем в общей популяции, где по данным ВОЗ распространенность ПА составляет примерно 4-6%.

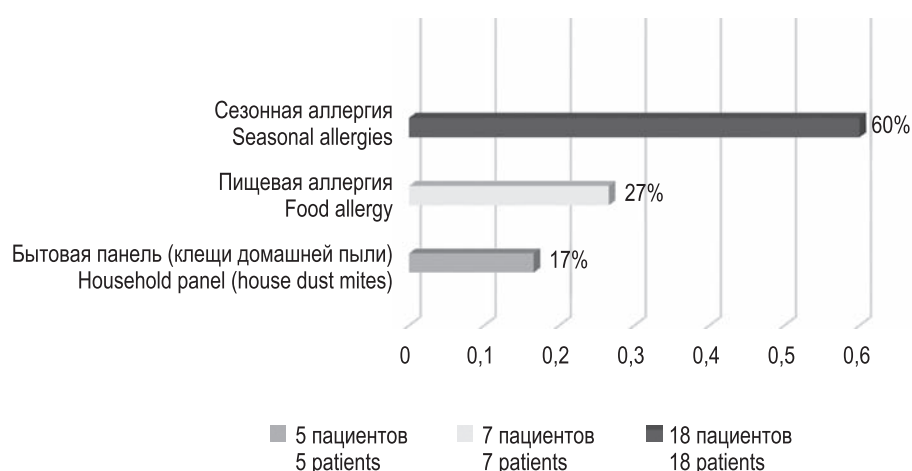


Рисунок 1. Спектр сенсibilизации в группе исследования

Figure 1. Spectrum of sensitization in the study group





**Рисунок 2. Спектр и частота сенсibilизации к пищевым аллергенам в Республике Ингушетия, %**

Figure 2. Spectrum and frequency of sensitization to food allergens in the Republic of Ingushetia, %

Наиболее часто пациенты подвержены к сенсibilизации к аллергокомпонентам сорных трав *Amb a 1* – в 30% (7 пациентов). Сенсibilизация к букоцветным деревьям составила 17%. Сенсibilизация к аллергокомпонентам злаковых трав выявлялась в 2 раза реже, чем к деревьям: к мажорному компоненту аллергена пыльцы тимофеевки *Phl p 1* было сенсibilизировано 8%

пациентов (2 человека). Также отмечалась сенсibilизация к бытовым аллергенам (клещи домашней пыли – *Der f 1*, *Der f p 1*) – 22% (5 пациентов) (табл. 1).

Таким образом, наиболее значимой сенсibilизацией в отношении формирования чувствительности в исследуемом регионе являются аллергены сорных трав. В целом данное исследование

**ТАБЛИЦА 1. АЛЛЕРГОКОМПОНЕНТНЫЙ АНАЛИЗ СПЕКТРА СЕНСIBILИЗАЦИИ К РЕСПИРАТОРНЫМ АЛЛЕРГЕНАМ У ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ ЛИЦ**

TABLE 1. ALLERGY-COMPONENT ANALYSIS OF THE SPECTRUM OF SENSITIZATION TO RESPIRATORY ALLERGENS IN IMMUNOCOMPROMISED INDIVIDUALS

	Сенсibilизация есть There is sensitization	Сенсibilизации нет No sensitization
<b>Art v 1</b> полынь / sagebrush	24%	76%
<b>Amb a 1</b> амброзия / ambrosia	30%	70%
<b>Der f 1</b> клещ домашней пыли / house dust mite	22%	78%
<b>Der p 1</b> клещ домашней пыли / house dust mite	18%	82%
<b>Bet v 1</b> береза / birch	17%	83%
<b>Aln g 1</b> ольха / alder	15%	85%
<b>Cora 1</b> лещина / hazel	14%	86%
<b>Phl p 1</b> тимофеевка / timothy grass	9%	91%
<b>Loi p 1</b> плевел многолетний / perennial chaff	5%	95%
<b>Sec s_pollen</b> рожь посевная / rye	5%	95%

дование ограничено количеством участников, однако высокая степень распространенности сенсibilизации в исследуемой группе может свидетельствовать о реальной картине подверженности к формированию аллергической патологии у иммунокомпрометированных лиц.

В ходе исследования (результаты анализов крови на специфический IgE методом MAD) установлено, что у всех испытуемых имеется одна или более подтвержденная сенсibilизация. Полученные результаты свидетельствуют о наличии определенных особенностей в работе иммунной системы, которые сопряжены с преобладанием у иммунокомпрометированных лиц Т 2 вектора иммунных реакций, что в свою очередь приводит к предрасположенности к формированию как сенсibilизации, так и несовершенному иммунному ответу в отношении инфекционных патогенов.

Широкий спектр сенсibilизации к различным респираторным и пищевым аллергенам подчеркивает важность необходимости проведения тщательного аллергокомпонентного аллергологического обследования у иммунокомпрометированных лиц, что в дальнейшем позволит грамотно выстраивать стратегию проведения специфического лечения.

Кожные prick-тесты дали положительные результаты только у 80% пациентов. Несмотря на то, что кожное прик-тестирование является стандартом диагностики в современной аллергологии, определение специфических IgE методом в сравнении с кожным прик-тестированием является более информативным методом, особенно у сложных пациентов, в т. ч. у иммунокомпрометированных лиц с АЗ.

#### **Особенности спектра сенсibilизации у пациентов с глистной инвазией**

Наиболее часто пациенты с гельминтозами были сенсibilизированы к пищевым аллергенам. Из них сенсibilизация к Bos d 4 составила у пациента 1 (45%) и пациента 4 (50%).

– Der f 1 демонстрирует высокую сенсibilизацию у пациентов 6 и 3 до 30%. Пациент 2 демонстрирует широкий спектр аллергенов со значительными значениями для Tri a 14 (35), Mus a (15%), Bet v 1 (10) и Phl p 1 (25%).

– К Gal d 1 наблюдается высокая сенсibilизация у пациента 3 (30%) и пациента 5 (35%). Также высоко распространена сенсibilизация к аллергокомпонентам сорных трав Amb a 1 у пациента 7 (45%) и пациента 2 (15%) (рис. 3, см. 2-ю стр. обложки).

Эти особенности в спектре сенсibilизации связаны с нарушением мукозального иммунитета слизистой кишечника у пациентов с глистной инвазией, что в свою очередь является фактором риска для развития сенсibilизации к пищевым аллергенам.

## **Выводы**

1. Анализ полученных данных свидетельствует о необходимости проведения крупномасштабных клинических исследований с целью выявления гендерных и возрастных особенностей спектра сенсibilизации у иммунокомпрометированных пациентов и пациентов с гельминтозами.

2. Высокая степень распространенности сенсibilизации (100%) свидетельствует о преобладании у иммунокомпрометированных пациентов с АЗ Т 2 вектора иммунных реакций, что в свою очередь создает условия для несовершенного иммунного ответа в отношении инфекционных патогенов.

3. Определение специфических IgE методом MAD в сыворотке крови является предпочтительным методом аллергологического обследования у иммунокомпрометированных лиц, страдающих АЗ.

4. Основным этиологическим фактором формирования аллергических заболеваний в Ингушетии являлась пыльца сорных трав, где основу сенсibilизации представлял мажорный аллерген пыльцы амброзии (Amb a 1) – 30%, сенсibilизация к полыни (Art v 1) – 24%. Сенсibilизация к пыльце букоцветных деревьев отмечалась в 2 раза чаще, чем луговые и злаковые травы, при этом чувствительность к мажорным молекулам пыльцы березы (Bet v 1) составила 17%.

5. Наличие паразитарных заболеваний приводит к нарушению мукозального иммунитета слизистой кишечника, что в свою очередь является фактором риска для развития сенсibilизации к пищевым аллергенам.

## **Список литературы / References**

1. Джавадзаде В.Н., Джафарова К.А. Особенности распространения, диагностики и лечения глистных инвазий среди различных возрастных групп // Медицинские новости, 2020, № 12. С. 77-79. [Javadzadeh V.N., Jafarova K.A. Features of distribution, diagnosis and treatment of worm infestations among different age groups. *Meditsinskie novosti = Medical News*, 2020, no. 12, pp. 77-79. (In Russ.)]

2. Минаева Н.В., Девяткова Е.А. Аллергическая заболеваемость у пациентов разных возрастных групп // Пермский медицинский журнал, 2019, № 2. С. 69-74. [Minaeva N.V., Devyatkova E.A. Allergic morbidity in patients of different age groups. *Permskiy meditsinskiy zhurnal = Perm Medical Journal*, 2019, no. 2, pp. 69-74. (In Russ.)]
3. Мокроносова М.А., Филимонова О.И., Желтикова Т.М. Новые технологии в компонентной аллергодиагностике. Клиническая лабораторная диагностика // Клиническая лабораторная диагностика, 2021. Т. 66, № 8. С. 480-484. [Mokronosova M.A., Filimonova O.I., Zheltikova T.M. New technologies in component allergy diagnostics. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*, 2021, Vol. 66, no. 8, pp. 480-484. (In Russ.)]
4. Сангидорж Б., Татаурщикова Н.С., Ронжина А.Н. Локальная иммунотерапия у пациентов с вирус-ассоциированным аллергическим ринитом // Практическая медицина, 2017. № 7 (108). С.160-165. [Sangidorj B., Tataurschikova N.S., Ronzhina A.N. Local immunotherapy in patients with virus-associated allergic rhinitis. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*, 2017, no. 7 (108), pp. 190-165. (In Russ.)]
5. Татаурщикова Н.С. Циклоферон в лечении иммунокомпрометированных пациентов с аллергическим ринитом // Антибиотики и Химиотерапия, 2018. Т. 63, № 7-8. С. 51-54. [Tataurschikova N.S. Cycloferon in the treatment of immunocompromised patients with allergic rhinitis. *Antibiotiki i Khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*, 2018, Vol. 63, no. 7-8, pp. 51-54. (In Russ.)]
6. Татаурщикова Н.С., Сангидорж Б. Инновационные подходы в лечении вирус-ассоциированного аллергического ринита // Вестник последиplomного медицинского образования РУДН, 2015. № 4. С. 64-65. [Tataurschikova N.S., Sangidorj B. Innovative approaches in the treatment of virus-associated allergic rhinitis. *Vestnik poslediplomnogo meditsinskogo obrazovaniya RUDN = Bulletin of Postgraduate Medical Education of People's Friendship University of Russia*, 2015, no. 4, pp. 64-65. (In Russ.)]
7. Татаурщикова Н.С. ОМ-85: персонифицированный подход в лечении ОРВИ у детей // Вопросы практической педиатрии, 2020. Т. 15, № 1. С. 61-68. [Tataurschikova N.S. OM-85: personalised approach in the treatment of ARI in children. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Issues of Practical Pediatrics*, 2020, Vol. 15, no. 1, pp. 61-68. (In Russ.)]
8. Файзуллина Р.М., Санникова А.В., Викторов В.В. Паразитозы и аллергические заболевания у детей: монография. Уфа: ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2020. 126 с. [Faizullina R.M., Sannikova A.V., Viktorov V.V. Parasitosis and allergic diseases in children: a monograph]. Ufa: Bashkir State Medical University, 2020. 126 p.
9. Эрнзарова Х.Х., Адылова З.У. Распространенность аллергических заболеваний в мире // Международное научное обозрение, 2017. С. 111-113. [Ernazarova H.H., Adylova Z.U. Prevalence of allergic diseases in the world. *Mezhdunarodnoye nauchnoye obozrenie = International Scientific Review*, 2017, pp. 111-113. (In Russ.)]

---

**Авторы:**

**Пугоева Х.Б.** — прикрепленное лицо на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на кафедре клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии ФНМО МИ ФГАОВУ «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

**Authors:**

**Pugoeva Kh.B.**, Attached Person for the Degree of Candidate of Medical Sciences at the Department of Clinical Immunology, Allergology and Adaptology, P. Lumumba People's Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

**Максимова А.В.** — к.м.н., ассистент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии ФНМО МИ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

**Maksimova A.V.**, PhD (Medicine), Assistant Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and Adaptology, P. Lumumba People's Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

**Татаурицкова Н.С.** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии ФНМО МИ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

**Tataurschikova N.S.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Clinical Immunology, Allergology and Adaptology, P. Lumumba People's Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

---

Поступила 03.07.2024

Отправлена на доработку 04.07.2024

Принята к печати 06.08.2024

Received 03.07.2024

Revision received 04.07.2024

Accepted 06.08.2024



## ЭКСПРЕССИЯ «НЕКЛАССИЧЕСКИХ» МОЛЕКУЛ ГЛАВНОГО КОМПЛЕКСА ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ И АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

Боева О.С.<sup>1</sup>, Борисевич В.И.<sup>2</sup>, Аббасова В.С.<sup>2</sup>, Козлов В.А.<sup>1</sup>,  
Демина Д.В.<sup>1</sup>, Пашкина Е.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»,  
г. Новосибирск, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», г. Новосибирск, Россия

**Резюме.** На сегодняшний день бронхиальная астма (БА) и атопический дерматит (АтД) являются одними из наиболее распространенных аллергических заболеваний. По имеющимся оценкам, во всем мире заболеваемость астмой составляет 260 миллионов человек, а распространенность БА среди взрослых составляет 6,9%, а среди детей и подростков – около 10%. АтД встречается примерно у 10-30% детей и 2-10% взрослых в развитых странах. С каждым годом наблюдается неуклонный рост частоты выявления АтД и БА, однако патогенез данных заболеваний все еще остается неизученным. В последнее время все больше исследований сосредоточены на изучении взаимодействия иммунных клеток с молекулами главного комплекса гистосовместимости (human leucocyte antigen, HLA), в особенности в отношении «неклассических» HLA. Одним из малоизученных представителей является молекула HLA-E, ген которой расположен в главном комплексе гистосовместимости на коротком плече 6 хромосомы между генами HLA-A и HLA-C. Транскрипция HLA-E была обнаружена почти во всех типах клеток. В основном, экспрессия HLA-E представлена на поверхности лимфоидных (Т- и В-лимфоциты, моноциты и макрофаги) в большей степени и в меньшей – на поверхности эндотелиальных клеток. На сегодняшний день в мировой литературе не описана роль HLA-E при аллергопатологиях, следовательно, представляется актуальным изучение роли HLA-E при аллергических заболеваниях, в частности при БА и АтД. В качестве материала для исследования использовались МПК с БА (n = 19), АтД (n = 7) и условно здоровых доноров (n = 16). Полученные результаты показали, что при аллергопатологиях наблюдается снижение доли Т-хелперов, несущих на своей поверхности HLA-E по сравнению со здоровыми донорами. При этом уровень экспрессии HLA-E достоверно ниже у пациентов с АД по сравнению с пациентами с БА. Уровень экспрессии HLA-E на CD14<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>Т-клетках был достоверно ниже у пациентов в группе БА по сравнению с группой доноров, в то время как статистически значимых различий между группой АД и донорской группой не наблюдалось. Таким образом, уровень экспрессии HLA-E на иммунокомпетентных клетках в группе доноров и в группе пациентов с Th2-заболеваниями различается. Достоверное снижение экспрессии данной

### Адрес для переписки:

Боева Ольга Сергеевна  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт  
фундаментальной и клинической иммунологии»  
630099, Россия, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14.  
Тел.: 8 (383) 227-01-35.  
E-mail: starchenkova97@gmail.com

### Address for correspondence:

Olga S. Boeva  
Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology  
14 Yadrintsevskaya St  
Novosibirsk  
630099 Russian Federation  
Phone +7 (383) 227-01-35.  
E-mail: starchenkova97@gmail.com

### Образец цитирования:

О.С. Боева, В.И. Борисевич, В.С. Аббасова,  
В.А. Козлов, Д.В. Демина, Е.А. Пашкина «Экспрессия  
«неклассических» молекул главного комплекса  
гистосовместимости при бронхиальной астме  
и атопическом дерматите» // Российский  
иммунологический журнал, 2025. Т. 28, № 2. С. 229-234.  
doi: 10.46235/1028-7221-17027-EON

© Боева О.С. и соавт., 2025  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### For citation:

O.S. Boeva, V.I. Borisevich, V.S. Abbasova, V.A. Kozlov,  
D.V. Demina, E.A. Pashkina "Expression of "non-classical"  
MHC molecules in bronchial asthma and atopic dermatitis",  
Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii  
Zhurnal, 2025, Vol. 28, no. 2, pp. 229-234.  
doi: 10.46235/1028-7221-17027-EON

© Boeva O.S. et al., 2025  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-17027-EON

молекулы у пациентов с БА и АД на иммунокомпетентных клетках может свидетельствовать о возможной роли данной молекулы в патогенезе заболеваний.

*Ключевые слова: атопический дерматит, бронхиальная астма, неклассические молекулы главного комплекса гистосовместимости, аллергические заболевания, атопия*

## EXPRESSION OF “NON-CLASSICAL” MHC MOLECULES IN BRONCHIAL ASTHMA AND ATOPIC DERMATITIS

Boeva O.S.<sup>a</sup>, Borisevich V.I.<sup>b</sup>, Abbasova V.S.<sup>b</sup>, Kozlov V.A.<sup>a</sup>,  
Demina D.V.<sup>a</sup>, Pashkina E.A.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>b</sup> Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

**Abstract.** Currently, bronchial asthma (BA) and atopic dermatitis (AD) are among the most common allergic diseases. According to available data, the worldwide incidence of bronchial asthma is about 260 millions of persons. Prevalence of BA in adult population is 6.9%, and about 10% among children and adolescents. AD occurs in approximately 10-30% of children and 2-10% of adults in developed countries. Every year, a steady increase in AD and BA incidence is noted, but the pathogenesis of these diseases remains poorly known. Recently, the research is being devoted to the studies of interactions between the immune cells and molecules of the major histocompatibility complex (MHC, human leukocyte antigens, HLA), especially, to “non-classical” HLA. HLA-E are among the less studied antigens. Its gene is located in the short arm of chromosome 6 between the HLA-A and HLA-C genes. HLA-E transcription is found in almost all cell types. HLA-E expression is predominantly present on the surface of lymphoid cells (T and B lymphocytes, monocytes and macrophages), to greater extent, and, to lesser degree, on the surface of endothelial cells. Currently, the role of HLA-E in allergic disorders has not been described in the literature. Therefore, it seems relevant to study the role of HLA-E in allergic diseases, in particular, in bronchial asthma and AD. The biological material for this study were PBMCs taken from the patients with bronchial asthma (n = 19), AD (n = 7) and healthy donors (n = 16). We have found that the proportion of T helper cells carrying surface HLA-E was decreased in allergic disorders when compared to healthy donors. At the same time, the level of HLA-E expression in patients with atopic dermatitis was significantly lower than in patients with bronchial asthma. The level of HLA-E expression on CD14<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup>T cells was significantly lower in patients of the AD group compared to the donor group, whereas no statistically significant differences were observed between the AD group and the donor group. Thus, the level of HLA-E expression on immunocompetent cells differed between the group of donors and the patients with Th2 diseases. A significantly decreased expression of this molecule on immunocompetent cells of the patients with bronchial asthma may suggest a possible role of this molecule in pathogenesis of this disease.

*Keywords: atopic dermatitis, bronchial asthma, non-classical MHC molecules, allergic diseases, atopy*

Выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда в рамках научного проекта РНФ № 24-15-00409.

### Введение

На сегодняшний день количество пациентов с атопическими заболеваниями увеличивается, в том числе с бронхиальной астмой (БА) и атопическим дерматитом (АтД). БА характеризуется сужением бронхов, гиперреактивностью дыхательных путей, вазодилатацией, отеком дыхательных путей, что приводит к одышке, хрипам, стеснению в груди и кашлю. По оценкам, во всем мире заболеваемость астмой составляет 260 миллионов

человек [7]. Несмотря на данные, показывающие, что уровень смертности от астмы снижается в период с 2001 по 2015 год, астма по-прежнему является причиной приблизительно 420 000 смертей в год [7]. Другое аллергическое заболевание, которое часто проявляется вместе с БА – атопический дерматит (АтД). АтД-мультифакториальное хроническое воспалительное заболевание кожных покровов, которое наблюдается примерно у 10-30% детей и 2-10% взрослых в развитых странах. Заболеваемость АтД значительно выросла в два-три раза за последнее десятилетие. Кроме того, наличие данного заболевания связано с риском прогрессирования атопии и поэтапного из-

менения клинических проявлений: развитию аллергического ринита и бронхиальной астмы [13], что увеличивает процент инвалидизации в популяции. Согласно литературным данным, АД это заболевание, которое связано с активацией иммунной системы по Th2-типу и повышенной продукцией соответствующих цитокинов, таких как IL-4 и IL-13, в связи с чем для лечения пациентов используют моноклональные препараты, которые блокируют IL-4 и IL-13. Препараты, которые блокируют Th2, не всегда эффективны, так как в патогенез вовлечены и иные механизмы иммунного ответа. Вне зависимости от типа иммунного ответа, на первоначальном этапе требуется презентация антигена в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости (human leucocyte antigen, HLA) [2]. В последнее время появляется все больше исследований в отношении компонентов данного комплекса, в частности «неклассических» молекул HLA. Одним из малоизученных представителей является молекула HLA-E, ген которой расположен в главном комплексе гистосовместимости на коротком плече 6 хромосомы между генами HLA-A и HLA-C.

Известно, что гены данной группы отличаются более ограниченным полиморфизмом в сравнении с «классическими» HLA. Так, в мировой популяции доминируют только две разные изоформы, совокупная частота аллелей которых превышает 99%: HLA-E\*01:01 и HLA-E\*01:03. Вышеупомянутые аллели различаются лишь по одной аминокислоте, положение которой не влияет на связывание с антигенным пептидом. Следовательно, в отличие от множества аллельных вариантов классических молекул HLA, представляющих разнообразные антигены, в случае HLA-E будут презентироваться однотипные пептиды [9]. В норме в пептидсвязывающей бороздке HLA-E представляются высококонсервативные пептиды, происходящие из лидерных последовательностей других молекул HLA-I (HLA-A/B/C и G), например VMAPRTLIL, VMAPRTLVL, VMAPRTLLL, VMAPRALLL и VMAPRTLFL [9]. Данные пептиды стабилизируют молекулы HLA-E и определяют экспрессию HLA-E на поверхности клеток [5]. HLA-E является лигандом для суперсемейства лектиноподобных рецепторов NKG2, при этом основной эффект основан на взаимодействии с ингибирующим рецептором NKG2A, в результате чего подавляется лизис, который опосредован НК-клетками. Помимо NKG2A, HLA-E также связывается с NKG2C, что приводит к активации не только НК-клеток, но и Т-клеток. Аффинность рецепторов различается, в белке NKG2C по сравнению с NKG2A имеются некоторые аминокислотные различия, что приводит к 6-кратному снижению сродства к HLA-E [15].

Транскрипция HLA-E была обнаружена почти во всех типах клеток. В основном экспрессия HLA-E представлена на поверхности лимфоидных (Т- и В-лимфоциты, моноциты и макрофаги) и эндотелиальных клеток. Интересно, что во время как клетки иммунной системы экспрессируют HLA-E на более высоком уровне, эндотелиальные клетки, наоборот, в меньшей доле экспрессируют HLA-E на своей поверхности. Следует также отметить, что провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли (TNF), IL-1 $\beta$  и IFN $\gamma$ , стимулируют экспрессию HLA-E на поверхности эндотелиальных клеток [4] и, кроме того, способствуют секреции растворимой формы HLA-E (sHLA-E) [10]. Повышенный уровень экспрессии отмечается и на поверхности клеток трофобласта во время беременности, после трансплантации органов, вирусной инфекции, воспалительных процессов, при аутоиммунных заболеваниях [10]. В настоящее время многие работы направлены на изучение влияния взаимодействия молекул HLA-E с ингибирующими рецепторами (NKG2A/CD94) при иммуноопосредованных заболеваниях. Исследования, проведенные на мышинной модели, показывают, что введение антитела против CD94/NKG2A позволяет лизировать патогенные фолликулярные клетки Th и Th17 и способствовать развитию ремиссии РА [11]. У пациентов с ювенильным ревматоидным артритом (ЮИА) было показано, что уровень сывороточного HLA-G был снижен по сравнению с контрольной группой. Напротив, экспрессия HLA-E была выше в инфильтрирующих синовиальных клетках (в основном на В-клетках и моноцитах), чем в периферической крови на этих же клетках. Концентрация HLA-E в синовиальной жидкости коррелировала с тяжестью заболевания, что позволяет предположить, что эта молекула может представлять собой маркер активации клеток [14]. Неклассические молекулы HLA, такие как HLA-G и HLA-H, могут играть роль в патогенезе аллергических заболеваний. Исследования, проводимые Federico Carlini и соавт., направленные на изучение экспрессии неклассических молекул гистосовместимости HLA-G в бронхиальном эпителии, подтверждают гипотезу об участии этих молекул в ремоделировании ткани бронхов при бронхиальной астме [12]. Было показано, что при БА в легочной ткани экспрессируются те изоформы HLA-G, которые, предположительно, менее способны оказывать ингибирующее действие, что, в свою очередь, приводит к иницированию иммунного ответа и развитию воспаления [3]. HLA-H также вносит свой вклад в развитие БА и может обладать толерогенной активностью либо в виде трансмембранной молекулы, либо посредством мобилизации HLA-E на поверхность клетки. От-

мечается, что на клетках респираторного эпителия HLA-H выполняет толерогенную роль, аналогичную HLA-G [8]. В то же время роль HLA-E при аллергических заболеваниях практически не изучалась.

На сегодняшний день продолжается изучение группы «неклассических» молекул гистосовместимости, в частности HLA-E, которые могут играть важную роль в развитии иммунопатологий. Следовательно, представляется актуальным роль данных молекул и при аллергических заболеваниях, в том числе БА и АтД. В данном исследовании нами проведена оценка уровня экспрессии HLA-E на иммунокомпетентных клетках у пациентов с БА и АтД и условно здоровых доноров.

## Материалы и методы

В качестве материала для исследования использовали мононуклеарные клетки периферической крови (МНК ПК) пациентов с аллергическими заболеваниями, находившихся на лечении в клинике иммунопатологии НИИФКИ, и соматически здоровых доноров, после подписания указанными лицами информированного согласия. МНК ПК с БА ( $n = 19$ ) и АтД ( $n = 7$ ) и условно здоровых доноров ( $n = 16$ ) выделяли из периферической крови в градиенте плотности фиколл-урографина (1,077 г/мл). Затем клетки окрашивали моноклональными антителами, конъюгированными с флюорохромами: анти-CD3-APC, анти-CD4-APC-Cy7, анти-CD-14-FITC и анти-HLA-E-PerCP/Cy5. Фенотип клеток анализировали на проточном цитофлуориметре FACS Canto II (BD Biosciences, США). Анализ проводился с помощью GraphPad Prism 9.3.1, с использованием критерия Краскела–Уоллиса. Значение  $p$  ( $p < 0,05$ ) считалось минимальным критерием для статистической значимости.

В данном исследовании участвовало 26 пациентов с иммунопатологиями, такими как АтД ( $n = 7$ ) и БА ( $n = 19$ ). Среди исследуемых пациентов в группе АтД 4 пациента женского пола, 3 мужского, среди БА 9 женщин и 10 мужского пола, среди группы доноров 9:7 женского и мужского пола соответственно. В группе БА пациенты имели тяжелое (9) и среднетяжелое (10) течение. По результатам опросника АСТ  $\leq 15$  баллов (недостаточный контроль). Группа пациентов с АтД по индексу SCORAD у 6/7 участников  $\geq 67$  баллов (тяжелое течение), у 1/7 участников 46,3 баллов (среднетяжелое течение). Средний возраст доноров =  $26,3 \pm 2,5$ , средний возраст пациентов с БА =  $50,1 \pm 4,2$ , средний возраст пациентов с АтД =  $33,4 \pm 3,7$ .

## Результаты и обсуждение

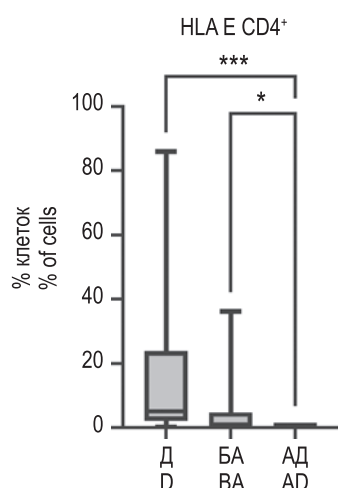
Нами было показано, что при аллергопатологии наблюдается снижение доли Т-хелперов,

несущих на своей поверхности HLA-E, по сравнению со здоровыми донорами. При этом уровень экспрессии HLA-E достоверно ниже у пациентов с АтД по сравнению с пациентами с БА (рис. 1). Вероятно, это связано с нарушением взаимодействия между рецепторами NKG2A-C и NK-клетками. Согласно другому исследованию, данное изменение в конечном итоге может приводить к более высокому связыванию с ингибирующим рецептором NKG2A, нарушению лизиса аутореактивных клеток и развитию воспаления. Например, у пациентов с псориазом была обнаружена связь с дефицитом рецептора NKG2C и увеличением частоты аллеля HLA-E\*01:01 [6]. Более низкая поверхностная экспрессия аллеля HLA-E\*01:01 при псориазе приводит наиболее сильному связыванию CD94/NKG2A, в результате чего нарушается лизис NK-клетками аутореактивных Т-лимфоцитов. Таким образом, дефицит NKG2C приводит не только к увеличению аутоагрессивных Т-клеток, но и к нарушению лизиса кератиноцитов, так как, согласно Chen Y.L. и соавт., NK-клетки, которые экспрессируют NKG2C, могут лизировать кератиноциты, которые несут на себе HLA-E. Нарушение взаимодействия HLA-E с NKG2C и NKG2A может подобным образом приводить к развитию других воспалительных заболеваний кожи, таких как АтД [6].

При оценке уровня экспрессии HLA-E на CD14<sup>+</sup> (рис. 2) и CD8<sup>+</sup>Т-клетках (рис. 3) было получено, что в периферической крови экспрессия была достоверно ниже у пациентов в группе с БА по сравнению с группой доноров, в то время как статистически значимых различий между группой с АтД и донорской группой не наблюдалось. Таким образом, при исследуемых аллергопатологиях наблюдается снижение относительного количества иммунных клеток периферической крови, несущих на своей поверхности HLA-E. При этом в случае АтД статистически значимое снижение экспрессии происходит только среди субпопуляции Т-хелперов, и данное снижение достоверно более выражено при АтД по сравнению с БА. В то время как при БА происходит снижение доли HLA-E экспрессирующих клеток среди всех исследуемых клеток иммунной системы. Возможно, подобные различия связаны с различием в патогенезе данных заболеваний и могут быть интересны в контексте «атопического марша».

В предыдущем исследовании нами было показано, что уровень экспрессии HLA-E был значительно ниже у пациентов с БА по сравнению с группой с РА. Исходя из полученных нами данных и сведений из литературных источников, можно предположить, что, несмотря на схожесть аллергопатологий и аутоиммунных заболеваний, заключающуюся в активации воспаления и раз-





**Рисунок 1.** Экспрессия молекул HLA-E на CD4<sup>+</sup>Т-клетках у условно здоровых доноров и пациентов с бронхиальной астмой и при atopическом дерматите  
Примечание. \* – достоверные различия по сравнению с донорами.

Figure 1. Expression of HLA-E molecules on CD4<sup>+</sup>T cells in healthy donors and patients with bronchial asthma and atopic dermatitis

Note. \*, significant differences compared with donors.

витии иммунного ответа на антиген, уровень экспрессии HLA-E при данных заболеваниях различен: при аутоиммунных повышен, а при atopических заболеваниях, напротив, снижен. Вероятно, молекула HLA-E играет различную патофизиологическую роль при разных иммунопатологиях [1].

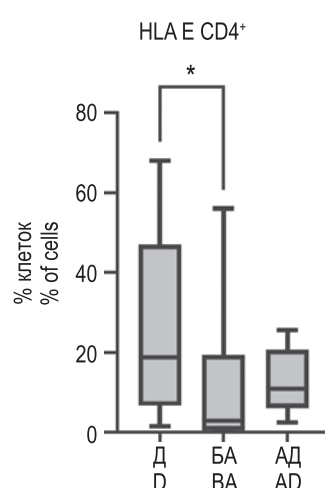
В заключение можно предположить, что неклассические молекулы гистосовместимости при иммунопатологиях могут быть либо протективными, либо, наоборот, способствовать развитию и поддержанию воспаления, но точный механизм их действия еще не полностью известен и требует дальнейшего изучения.

## Выводы

Уровень экспрессии HLA-E на иммунокомпетентных клетках в группе доноров и в группе пациентов с Th2-заболеваниями различается. Достоверное снижение экспрессии данной молекулы у пациентов с БА и АД на иммунокомпетентных клетках может свидетельствовать о возможной роли данной молекулы в патогенезе заболеваний.

## Список литературы / References

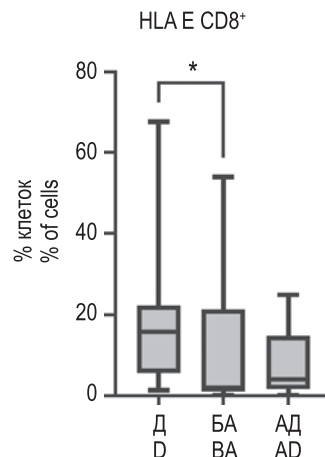
1. Боева О.С., Борисевич В.И., Козлов В.А., Демина Д.В., Сизиков А.Э., Пашкина Е.А. Экспрессия «неклассических» молекул главного комплекса гистосовместимости при ревматоидном артрите и бронхиальной астме // Российский иммунологический журнал, 2023. Т. 26, № 4. С. 527-532. [Boeva O.S., Borisevich V.I., Kozlov V.A., Demina D.V., Sizikov A.E., Pashkina E.A. Expression of “non-classical” molecules of the main histocompatibility complex in rheumatoid arthritis and bronchial asthma”. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2023, Vol. 26, no. 4, pp. 527-532. (In Russ.)]doi: 10.46235/1028-7221-13919-EON.



**Рисунок 2.** Экспрессия молекул HLA-E на CD14<sup>+</sup>Т-клетках у условно здоровых доноров и пациентов с бронхиальной астмой и при atopическом дерматите  
Примечание. \* – достоверные различия по сравнению с донорами.

Figure 2. Expression of HLA-E molecules on CD14<sup>+</sup>T cells in healthy donors and patients with bronchial asthma and atopic dermatitis

Note. \*, significant differences compared with donors.



**Рисунок 3.** Экспрессия молекул HLA-E на CD8<sup>+</sup>Т-клетках у условно здоровых доноров и пациентов с бронхиальной астмой и при atopическом дерматите  
Примечание. \* – достоверные различия по сравнению с донорами.

Figure 3. Expression of HLA-E molecules on CD8<sup>+</sup>T cells in healthy donors and patients with bronchial asthma and atopic dermatitis

Note. \*, significant differences compared with donors.

2. Al-Shobaili H.A., Ahmed A.A., Alnomair N., Alobead Z.A., Rasheed Z. Molecular genetic of atopic dermatitis: an update. *Int. J. Health Sci.*, 2016, Vol. 10, no. 1, pp. 96-120.
3. Carlini F., Picard C., Garulli C., Piquemal D., Roubertoux P., Chiaroni J., Chanez P., Gras D., di Cristofaro J. Bronchial epithelial cells from asthmatic patients display less functional HLA-G isoform expression. *Front. Immunol.*, 2017, Vol. 8, 6. doi: 10.3389/fimmu.2017.00006.
4. Coupel S., Moreau A., Hamidou M., Horejsi V., Soullillou J.P., Charreau B. Expression and release of soluble HLA-E is an immunoregulatory feature of endothelial cell activation. *Blood*, 2007, Vol. 109, no. 7, 2806-2814.
5. Cross-Najafi A.A., Farag K., Isidan A., Li W., Zhang W., Lin Z., Walsh J.R., Lopez K., Park Y., Higgins N.G., Cooper D.K.C., Eksler B., Li P. Co-expression of HLA-E and HLA-G on genetically modified porcine endothelial cells attenuates human NK cell-mediated degranulation. *Front. Immunol.*, 2023, Vol. 14, 1217809. doi: 10.3389/fimmu.2023.1217809.
6. Chen Y.L., Hardman, C.S., Yadava K., Ogg G. Innate lymphocyte mechanisms in skin diseases. *Ann.Rev. Immunol.*, 2020, Vol. 38, no. 1, pp. 171-202.
7. Hashmi M.F., Cataletto M.E. Asthma. [Updated 2024 May 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430901/>.
8. Jordier F., Gras D., de Grandis M., d'Journo X.B., Thomas P.A., Chanez P., Picard C., Chiaroni J., Paganini J., di Cristofaro J. HLA-H: transcriptional activity and HLA-E mobilization. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 10, 2986. doi: 10.3389/fimmu.2019.02986.
9. Joosten S.A., Sullivan L.C., Ottenhoff T.H.M. Characteristics of HLA-E restricted T-cell responses and their role in infectious diseases. *J. Immunol. Res.*, 2016, Vol. 2016, no. 1, 2695396. doi: org/10.1155/2016/2695396.
10. Kanevskiy L., Erokhina S., Kobzyeva P., Streltsova M., Sapozhnikov A., Kovalenko E. Dimorphism of HLA-E and its disease association. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, Vol. 20, no. 21, 5496. doi: 10.3390/ijms20215496.
11. Leavenworth J.W., Wang X., Wenander C.S., Spee P., Cantor H. Mobilization of natural killer cells inhibits development of collagen-induced arthritis. *Proc. Natl Acad. Sci.*, 2011, Vol. 108, no. 35, pp. 14584-14589.
12. Negrini S., Contini P., Murdaca G., Puppo F. HLA-G in allergy: does it play an immunoregulatory role? *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 12, 789684. doi: 10.3389/fimmu.2021.789684.
13. Simpson E.L. Comorbidity in atopic dermatitis. *Curr. Dermatol. Rep.*, 2012, Vol. 1, pp. 29-38.
14. Prigione I., Penco F., Martini A., Gattorno M., Pistoia V., Morandi F. HLA-G and HLA-E in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*, 2011, Vol. 50, no. 5, pp. 966-972.
15. Wang X., Xiong H., Ning Z. Implications of NKG2A in immunity and immune-mediated diseases. *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 13, 960852. doi: 10.3389/fimmu.2022.960852.

**Авторы:**

**Боева О.С.** — лаборант-исследователь лаборатории клинической иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

**Борисевич В.И.** — студент ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», г. Новосибирск, Россия

**Аббасова В.С.** — студентка ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», г. Новосибирск, Россия

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

**Демина Д.В.** — к.м.н., врач-аллерголог, заведующая отделением аллергологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

**Пашкина Е.А.** — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

**Authors:**

**Boeva O.S.**, Assistant Researcher, Laboratory of Clinical Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

**Borisevich V.I.**, Student, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

**Abbasova V.S.**, Student, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

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

**Demina D.V.**, PhD (Medicine), Allergist, Head, Department of Allergology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

**Pashkina E.A.**, PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Clinical Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Поступила 01.08.2024

Принята к печати 06.08.2024

Received 01.08.2024

Accepted 06.08.2024

## НОВЫЙ МАРКЕР ЭОЗИНОФИЛЬНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Кузнецов В.Д., Козлова Я.И., Соболев А.В., Фролова Е.В.,  
Учеваткина А.Е., Филиппова Л.В., Васильева Н.В.

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

**Резюме.** Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одним из наиболее распространенных заболеваний бронхолегочной системы. Эозинофильное воспаление дыхательных путей при ХОБЛ диктует необходимость поиска новых маркеров для диагностики и определения дальнейшей тактики терапии.

Цель исследования – определение уровня периостина и оценка его значимости в качестве маркера эозинофильного воспаления у пациентов с ХОБЛ.

В исследование включили 45 пациентов с ХОБЛ (М<sub>е</sub> возраста 65 лет). Оценивали данные анамнеза, результаты клинических и инструментальных исследований. Уровни общего IgE и периостина определяли в сыворотке крови иммуноферментным методом. Полученные данные обрабатывали с помощью программных систем STATISTICA 13 и SPSS Statistic 27.

На основании уровня эозинофилов периферической крови пациенты были разделены на группы с эозинофильным эндотипом воспаления (9 пациентов, М<sub>е</sub> возраста 67 лет) и неэозинофильным эндотипом (36 пациентов, М<sub>е</sub> возраста 65 лет).

У пациентов с эозинофильным эндотипом ХОБЛ регистрировали более поздний дебют заболевания (64 (61-65) лет vs 56 (49-60) лет;  $p = 0,011$ ) и значимо большую долю больных с атопией в анамнезе (80% vs 0%;  $p < 0,001$ ). У пациентов с неэозинофильным эндотипом ХОБЛ установили значимо меньший показатель ОФВ1/ФЖЕЛ, % (46 (44-51) % vs 54 (54-73) %;  $p = 0,019$ ). Уровень периостина в сыворотке крови у пациентов с эозинофильным эндотипом ХОБЛ составил 21 (20-22) нг/мл и был значимо выше, чем в группе с неэозинофильным эндотипом (14,5 (12-18) нг/мл;  $p = 0,008$ ). В ходе проведенного ROC-анализа установили, что значение периостина более 19,5 нг/мл является оптимальной точкой разделения (cut off) для выявления эозинофильного эндотипа у пациентов с ХОБЛ и может служить дополнительным предиктором позитивного ответа на терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) (AUC составила  $0,940 \pm 0,060$  с 95% ДИ: 0,822-1,000, чувствительность – 80%, специфичность – 80% ( $p = 0,007$ )).

Периостин – перспективный маркер эозинофильного воспаления у пациентов с ХОБЛ, повышенный уровень которого можно рассматривать в качестве дополнительного критерия при назначении ИГКС.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, периостин, эозинофилы, маркеры, воспаление, ингаляционные глюкокортикостероиды

### Адрес для переписки:

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

### Address for correspondence:

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

### Образец цитирования:

В.Д. Кузнецов, Я.И. Козлова, А.В. Соболев,  
Е.В. Фролова, А.Е. Учеваткина, Л.В. Филиппова,  
Н.В. Васильева «Новый маркер эозинофильного  
воспаления у пациентов с хронической обструктивной  
болезнью легких» // Российский иммунологический  
журнал, 2025. Т. 28, № 2. С. 235-240.  
doi: 10.46235/1028-7221-17011-ANM

### For citation:

V.D. Kuznetsov, Ya.I. Kozlova, A.V. Sobolev, E.V. Frolova,  
A.E. Uchevatkina, L.V. Filippova, N.V. Vasilieva “A new  
marker of eosinophilic inflammation in patients with  
chronic obstructive pulmonary disease”, Russian Journal  
of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2025,  
Vol. 28, no. 2, pp. 235-240.  
doi: 10.46235/1028-7221-17011-ANM

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

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

DOI: 10.46235/1028-7221-17011-ANM

## A NEW MARKER OF EOSINOPHILIC INFLAMMATION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Kuznetsov V.D., Kozlova Ya.I., Sobolev A.V., Frolova E.V.,  
Uchevatkina A.E., Filippova L.V., Vasilieva N.V.

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

**Abstract.** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the most common bronchopulmonary diseases. Eosinophilic inflammation of the respiratory tract in COPD requires further search for new markers for diagnosis and determination of further therapy strategy. Aim: determination of periostin level and assessment of its significance as a marker of eosinophilic inflammation in patients with COPD.

The study included 45 patients with COPD (males at median age of 65). Medical history, results of clinical and instrumental studies were evaluated. The levels of total IgE and periostin were determined in blood serum by enzyme immunoassay. The obtained data were processed using the software systems STATISTICA 13 and SPSS Statistical 27.

On the basis of peripheral blood eosinophils, the patients were divided into a group with eosinophilic inflammatory endotype (9 patients, males aged 67), and a non-eosinophilic endotype (36 patients, men aged 65 years). The patients with eosinophilic endotype of COPD had a later onset of the disease [64 (61-65) years vs 56 (49-60);  $p = 0.011$ ], and a significantly higher proportion of patients with a history of atopy (80% vs 0%;  $p < 0.001$ ). In patients with non-eosinophilic COPD endotype, a significantly lower FEV1/FVC index was found [46 (44-51) % vs 54 (54-73) %;  $p = 0.019$ ]. The serum periostin level in patients with the eosinophilic endotype of COPD was 21 (20-22) ng/mL thus being significantly higher than in the group with the non-eosinophilic endotype [14.5 (12-18) ng/mL;  $p = 0.008$ ]. Using ROC analysis, it was found that a periostin value of more than 19.5 ng/mL is the optimal cut-off point for detecting the eosinophilic endotype in patients with COPD thus serving an additional potential predictor of a positive response to inhaled glucocorticosteroid therapy (ICS) [AUC was  $0.940 \pm 0.060$  with 95% CI: 0.822-1,000, sensitivity of 80%, specificity of 80% ( $p = 0.007$ )].

Periostin is a promising marker of eosinophilic inflammation in patients with COPD. Its elevated level may be considered an additional criterion for the administration of ICS therapy.

*Keywords:* chronic obstructive pulmonary disease, periostin, eosinophils, markers, inflammation, inhaled glucocorticosteroid

### Введение

Хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) относят к одному из наиболее распространенных заболеваний бронхолегочной системы. Ведущим синдромом при ХОБЛ является нарушение бронхиальной проходимости, которое выражено в необратимой бронхообструкции, а в основе патогенетических механизмов лежит хроническое воспаление [1, 3]. В мире от ХОБЛ и ее осложнений умирают до 3 млн больных ежегодно, а к 2030 г. число ежегодных летальных случаев может достигнуть 4,5 млн человек [5, 7, 8]. В Российской Федерации, по данным Министерства здравоохранения и социального развития, распространенность ХОБЛ составляет 1,7% (2,4 млн больных), в то время как фактическое число этих больных может превышать 11 млн человек [4].

Принимая во внимание гетерогенность ХОБЛ, поиск маркеров воспаления дыхательных путей с целью дифференциальной диагностики различных эндотипов заболевания, а также

прогнозирования ответа на терапию, является актуальным направлением современной медицины. Периостин – матрицеллюлярный белок, продуцируемый эпителиальными клетками дыхательных путей под воздействием IL-4 и IL-13, является ключевой молекулой, связывающей эозинофильное воспаление и ремоделирование дыхательных путей при астме [9]. Исследований, посвященных изучению периостина у больных с различными эндотипами ХОБЛ недостаточно. Современные представления о патогенетической значимости не только T1, но и T2 воспаления у пациентов с ХОБЛ диктуют необходимость исследования периостина при данном бронхообструктивном заболевании [6].

### Материалы и методы

В исследование включили 45 пациентов с ХОБЛ (Ме возраста 65 лет, мужчин – 50%, женщин – 50%), которые были разделены на две группы. Первую группу с эозинофильным эндо-



типом ХОБЛ составили 9 пациентов (Ме возраст — 67 лет, женщин — 60%), у которых количество эозинофилов сыворотки крови было равным или превышающим 300 кл/мкл. Во вторую группу с неэозинофильным эндотипом ХОБЛ включили 36 пациентов с уровнем эозинофилов сыворотки крови менее 300 кл/мкл (Ме возраст — 65 лет, женщин — 48%).

Проводили оценку данных анамнеза, результатов общеклинических и инструментальных исследований. Компьютерную спирометрию выполняли в соответствии с рекомендациями Американского торакального общества / Европейского респираторного общества (ATS/ERS) на аппарате Elich Eger (Германия). Для выявления степени нарушения бронхиальной проходимости учитывали следующие показатели: форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) и соотношения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и форсированной жизненной емкости легких (ОФВ1/ФЖЕЛ), которые выражали в процентах от должной величины.

Уровень общего IgE определяли в сыворотке крови иммуноферментным методом (ООО «Алкор Био», Россия). Определение концентрации периостина в сыворотке крови осуществляли с помощью иммуноферментной тест-системы (R&D Systems, США) в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя. Концентрации аналитов были рассчитаны по стандартным кривым и выражены в нг/мл. Использовали опросники: оценочный тест по ХОБЛ (COPD Assessment test (CAT)), и модифицированную шкалу одышки (Modified Medical Research Council (mMRC)). Статистическую обработку исходных данных выполняли в программной среде пакета STATISTICA 13 и SPSS Statistic 27.

## Результаты и обсуждение

Обследовано 45 пациентов с ХОБЛ в возрасте от 44 до 83 лет. Сравнительная клиническая характеристика пациентов в зависимости от эндотипа воспаления представлена в таблице 1.

У пациентов с эозинофильным эндотипом ХОБЛ зарегистрировали более поздний дебют заболевания (64 (61-65) лет vs 56 (49-60) лет;  $p = 0,011$ ) и значимо большую долю больных с атопией в анамнезе (80% vs 0%;  $p < 0,001$ ).

Характеристики пациентов, включающие возраст, ИМТ, средний индекс курения, продолжительность заболевания, количество обострений заболевания и количество госпитализаций в связи с обострением ХОБЛ в течение календарного года, а также количество баллов, полученных в результате заполнения оценочного теста по ХОБЛ (CAT) и модифицированной шкалы оцен-

ки одышки (mMRC) у пациентов исследуемых групп значимо не различались.

Сравнительный анализ спирометрических характеристик выявил значимо более низкое значение ОФВ1/ФЖЕЛ% у пациентов с неэозинофильным эндотипом ХОБЛ по сравнению с группой эозинофильного эндотипа (46 (44-51) % vs 54 (54-73) %;  $p = 0,019$ ).

В ходе дальнейшего исследования было проведено сравнение уровней маркеров воспаления в сыворотке крови у пациентов исследуемых групп. Уровень общего у IgE у пациентов с ХОБЛ в зависимости от паттерна воспаления значимо не различался и составил в группе с эозинофильным эндотипом 11 (2-39) МЕ/мл, а в группе сравнения 13 (7-29) МЕ/мл;  $p = 0,955$ .

Уровень сывороточного периостина был значимо выше у пациентов с эозинофильным эндотипом ХОБЛ (21 (20-22) нг/мл) по сравнению с пациентами, которые составили группу с неэозинофильным эндотипом ХОБЛ (14,5 (12-18) нг/мл;  $p = 0,008$ ). Результат представлен на рисунке 1.

С целью уточнения оптимального порогового значения уровня периостина в сыворотке крови для выявления эндотипа воспаления дыхательных путей у пациентов с ХОБЛ был выполнен ROC-анализ. Установили, что значение периостина более 19,5 нг/мл является оптимальной точкой разделения (cut off) для выявления эозинофильного эндотипа у пациентов с ХОБЛ и может служить дополнительным предиктором позитивного ответа на терапию ИГКС. Данные представлены на рисунке 2.

На современном этапе общепризнанно, что воспалительные паттерны у пациентов с ХОБЛ определяют терапевтическую тактику.

Доказанное эозинофильное воспаление дыхательных путей при ХОБЛ является показанием для применения ИГКС и рассматривается как основа таргетной терапии в будущем. Оценка количества эозинофилов периферической крови, а также поиск дополнительных маркеров эозинофильного воспаления приобретают особую актуальность в связи с введением в клиническую практику тройной ингаляционной терапии ХОБЛ.

Изучение роли эозинофилов в патогенезе ХОБЛ, а также путей их активации в дыхательных путях продолжают быть приоритетным направлением современных исследований. В настоящее время используют критерий 300 кл/мкл как наиболее четкий маркер эозинофильного воспаления и последующего положительного ответа на терапию ИГКС [2]. Однако существуют ограничения в использовании эозинофилии в качестве биомаркера. Известно, что количество

**ТАБЛИЦА 1. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭНДОТИПА ВОСПАЛЕНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ**

TABLE 1. CLINICAL AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH COPD DEPENDING ON THE ENDOTYPE OF AIRWAY INFLAMMATION

Показатель Index	Группа Group		p
	Эозинофильный ХОБЛ Eosinophilic COPD (n = 9)	Неэозинофильный ХОБЛ Noneosinophilic COPD (n = 36)	
	Me (Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub> )		
Возраст, годы Age, years	67 (64-73)	65 (61-69)	0,193*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> BMI, kg/m <sup>2</sup>	27 (26-35)	26 (24-29)	0,268*
Возраст дебюта заболевания, лет Age of disease onset, years	64 (61-65)	56 (49-60)	0,011*
Атопия в анамнезе, n (%) History of atopy, n (%)	4 (80)	0 (0)	< 0,001*
Средний индекс курения, пачка/лет Average smoking index, pack/years	37,5 (20-40)	43 (33-49)	0,171*
Продолжительность заболевания, лет Duration of disease, years	3 (2-4)	5 (2-10)	0,216*
Число обострений в год, случай Number of exacerbations per year, case	2 (1-3)	3 (1-4,5)	0,377*
Число госпитализаций в год, случай Number of hospitalizations per year, case	1 (1-1)	1 (0-2)	0,891*
ОФВ1, % FEV1, %	67 (54-67)	68 (54-78)	0,345*
ФЖЕЛ, % FVC, %	82 (75-93)	78 (70-91)	0,845*
ОФВ1/ФЖЕЛ, % FEV1/FVC, %	54 (54-73)	46 (44-51)	0,019*
Количество человек с положительной бронхолитической пробой, n (%) Number of people with a positive bronchodilator test, n (%)	1 (20)	6 (29)	0,589**
САТ, баллы CAT, points	17 (14-28)	21 (13-29)	0,945*
mMRC, баллы mMRC, points	2 (2-3)	3 (1-3)	0,945*

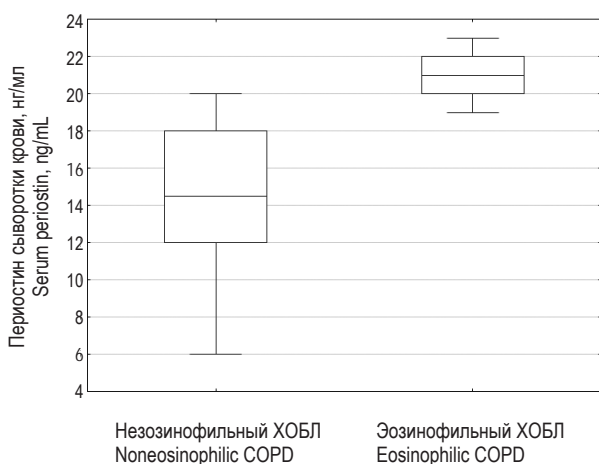
Примечание. \* – значимость критерия Манна–Уитни, \*\* – значимость критерия  $\chi^2$  Пирсона.

Note. Note: \*, significance of the Mann–Whitney test; \*\*, significance of Pearson's  $\chi^2$  test.

эозинофилов может быть переменным как в разные дни, так и в течение суток с пиком в вечерние часы [2].

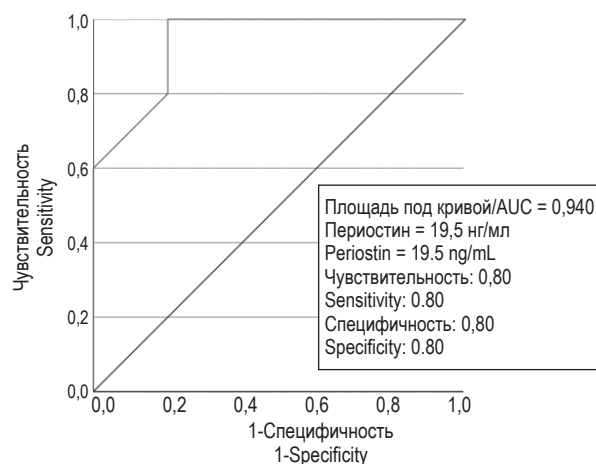
Периостин – белок, секретируемый эпителиальными клетками бронхов и фибробластами легких, рассматривают в качестве перспектив-

ного лабораторного маркера эозинофильного воспаления. Его выработка ассоциирована с синтезом IL-4 и IL-13, что характерно для преобладания T2-иммунного ответа. На сегодняшний день существует ограниченное число исследований, посвященных изучению сывороточного



**Рисунок 1. Уровень периостина в сыворотке крови пациентов с ХОБЛ в зависимости от эндотипа воспаления**

Figure 1. Periostin levels in serum of COPD patients depending on the endotype of inflammation



**Рисунок 2. ROC-кривая чувствительности и специфичности уровня периостина в сыворотке крови у пациентов с ХОБЛ**

Figure 2. ROC curve of sensitivity and specificity of serum periostin levels in COPD patients

периостина у пациентов с ХОБЛ. Park H.Y. и соавт. установили, что при ХОБЛ исходно высокие уровни периостина и эозинофилов коррелировали с улучшением функции легких после трехмесячного курса терапии комбинированными препаратами ИГКС/ДДБА [11]. P. Nejman-Gryz и соавт. также показали значимую положительную корреляцию между концентрацией периостина и эозинофилами в группе пациентов с ХОБЛ [10].

Результаты нашего исследования свидетельствуют, что у 20% пациентов с ХОБЛ абсолютное количество эозинофилов крови составило  $\geq 300$  кл/мкл, что согласуется с современными представлениями о развитии T2-воспаления у

данной категории больных [2]. Выявленный повышенный уровень периостина у пациентов с эозинофильным эндотипом ХОБЛ позволяет рассматривать данный биомаркер в качестве предиктора эффективного лечения ИГКС.

## Заключение

Повышенный уровень периостина сыворотки крови наряду с эозинофилами у пациентов с ХОБЛ может служить дополнительным критерием при назначении ИГКС. Необходимы дальнейшие исследования периостина в качестве диагностического и прогностического маркера при ХОБЛ.

## Список литературы / References

1. Авдеев С.Н., Емельянов А.В., Айсанов З.Р. Проблемы и возможности для повышения диагностики бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких в России: заключение совета экспертов // *Терапевтический архив*, 2022. Т. 94, № 4. С. 524-529. [Avdeev S.N., Emelyanov A.V., Aisanov Z.R. Problems and opportunities to improve diagnosis of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in Russia: resolution of advisory board. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*, 2022, Vol. 94, no. 4, pp. 524-529. (In Russ.)]
2. Авдеев С.Н., Трушенко Н.В., Мерзоева З.М. Эозинофильное воспаление при хронической обструктивной болезни легких // *Терапевтический архив*, 2019. Т. 91, № 10. С. 144-152. [Avdeev S.N., Trushenko N.V., Merzhoeva Z.M. Eosinophilic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*, 2019, Vol. 91, no. 10, pp. 144-152. (In Russ.)]
3. Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н. Заболеваемость, инвалидность и смертность от болезней органов дыхания в Российской Федерации (2015-2019) // *Пульмонология*, 2021. Т. 31, № 5. С. 551-561. [Bystritskaya E.V., Bilichenko T.N. The morbidity, disability, and mortality associated with respiratory diseases in the Russian Federation (2015-2019). *Pulmonologiya = Pulmonologiya*, 2021, Vol. 31, no. 5, pp. 551-561. (In Russ.)]
4. Постникова Л.Б., Костров В.А., Болдина М.В., Зеляева Н.В. Распространенность хронической обструктивной болезни легких в крупном промышленном центре (Нижний Новгород) // *Пульмонология*, 2011 № 2. С. 5-8. [Postnikova L.B., Kostrov V.A., Boldina M.V., Zelyaeva N.V. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in a large industrial city (Nizhny Novgorod). *Pulmonologiya = Pulmonologiya*, 2011, no. 2, pp. 5-8. (In Russ.)]

5. Adeloje D., Chua S., Lee C. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J. Glob. Health.*, 2015, Vol. 5, no. 2, 020415. doi: 10.7189/jogh.05-020415.
6. Bhatt S., Agusti A., Bafadhel M. Phenotypes, etiotypes, and endotypes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2023, Vol. 208, no. 10, pp. 1026-1041.
7. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.*, 2015, Vol. 385, no. 9963, pp. 117-171.
8. Lopez A., Shibuya K., Rao C. Obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur. Respir. J.*, 2006, Vol. 27, no. 2, pp. 397-412.
9. Matsumoto H. Role of serum periostin in the management of asthma and its comorbidities. *Respir. Investig.*, 2020, Vol. 58, no. 3, pp. 144-154.
10. Nejman-Gryz P., Górska K., Paplińska-Goryca M. Periostin and thymic stromal lymphopoietin—potential crosstalk in obstructive airway diseases. *J. Clin. Med.*, 2020, Vol. 9, no. 11, 3667. doi: 10.3390/jcm9113667.
11. Park H.Y., Lee H., Koh W.J. Association of blood eosinophils and plasma periostin with FEV1 response after 3-month inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist treatment in stable COPD patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2016, Vol. 11, no. 1, pp. 23-30.

**Авторы:**

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

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

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

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

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

**Филиппова Л.В.** — к.м.н., старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории иммунологии НИИ медицинской микологии имени П.Н. Кашкина ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

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

**Authors:**

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

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

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

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

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

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

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

Поступила 11.07.2024  
Принята к печати 06.08.2024

Received 11.07.2024  
Accepted 06.08.2024



## СОДЕРЖАНИЕ ВИТАМИНА D В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И ЦИТОКИНЫ «КОЖНОГО ОКНА» ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ С СОПУТСТВУЮЩИМИ АТОПИЯМИ

Загрешенко Д.С.<sup>1</sup>, Кухарев Я.В.<sup>2</sup>, Климов А.В.<sup>2</sup>, Климов В.В.<sup>2</sup>,  
Рахманова М.М.<sup>3</sup>, Мусина М.И.<sup>4</sup>, Шкатова А.Н.<sup>4</sup>, Слѣзкин М.И.<sup>5</sup>,  
Хардикова С.А.<sup>2</sup>, Пестова В.В.<sup>4</sup>, Яковенко И.С.<sup>3</sup>, Баркова И.Ю.<sup>3</sup>,  
Раченков К.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Новокузнецк, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

<sup>3</sup> ГАУЗ «Новокузнецкая городская клиническая больница № 1 имени Г.П. Курбатова», г. Новокузнецк, Россия

<sup>4</sup> ОГАУЗ «Межвузовская поликлиника», г. Томск, Россия

<sup>5</sup> ООО «Центр иммунопатологии», г. Томск, Россия

**Резюме.** Атопические аллергические заболевания широко распространены в мире. В силу патогенеза в этой группе болезни часто сочетаются между собой: распространено явление множественной атопической коморбидности. На сегодняшний день атопический дерматит является одним из наиболее распространенных хронических рецидивирующих заболеваний кожи. Патогенез данного заболевания многогранен, является результатом сложного взаимодействия между нервной, эндокринной и иммунной системами как на уровне целого организма, так и шокового органа (в коже), а также обусловлен генетическими факторами, в частности мутациями в гене филагтрина, и факторами окружающей среды. Атопический дерматит является аллергическим заболеванием с выраженными местными воспалительными явлениями в коже. В качестве сопутствующих атопических заболеваний у больных этим заболеванием были выявлены аллергический ринит (68%), аллергический конъюнктивит (22%), атопическая бронхиальная астма (22%), острая крапивница (19%).

С помощью технологии «кожного окна» была измерена местная концентрация провоспалительных цитокинов IL-6, TNF $\alpha$ , а также инфламасома-опосредованных интерлейкинов IL-1 $\beta$  и IL-18.

### Адрес для переписки:

Кухарев Ярослав Викторович  
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ  
634012, Россия, г. Томск, ул. Елизаровых, 23, кв. 27.  
Тел.: 8 (900) 923-84-95.  
E-mail: kukharev78@mail.ru

### Address for correspondence:

Yaroslav V. Kukharev  
Siberian State Medical University  
23 Elizarovykh St, Apt 27  
Tomsk  
634012 Russian Federation  
Phone: +7 (900) 923-84-95.  
E-mail: kukharev78@mail.ru

### Образец цитирования:

Д.С. Загрешенко, Я.В. Кухарев, А.В. Климов, В.В. Климов, М.М. Рахманова, М.И. Мусина, А.Н. Шкатова, М.И. Слѣзкин, С.А. Хардикова, В.В. Пестова, И.С. Яковенко, И.Ю. Баркова, К.А. Раченков «Содержание витамина D в сыворотке крови и цитокины «кожного окна» при атопическом дерматите с сопутствующими атопиями» // Российский иммунологический журнал, 2025. Т. 28, № 2. С. 241-246.  
doi: 10.46235/1028-7221-17051-VDI

© Загрешенко Д.С. и соавт., 2025  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### For citation:

D.S. Zagreshenko, Ya.V. Kukharev, A.V. Klimov, V.V. Klimov, M.M. Rakhmanova, M.I. Musina, A.N. Shkatova, M.I. Slezkin, S.A. Khardikova, V.V. Pestova, I.S. Yakovenko, I.Yu. Barkova, K.A. Rachenkov "Vitamin D in blood serum and "skin window" cytokines in atopic dermatitis with concomitant atopies", Russian Journal of Immunology / Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2025, Vol. 28, no. 2, pp. 241-246.  
doi: 10.46235/1028-7221-17051-VDI

© Zagreshenko D.S. et al., 2025  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-17051-VDI

В сыворотке крови методом электрохемилюминесцентного анализа был определен уровень витамина D. Были обследованы 68 аллергологических пациентов с атопическим дерматитом обоего пола в возрасте 18–45 лет в период обострения и 62 практически здоровых доноров-добровольцев того же возраста. Установлено, что в группе больных с атопическим дерматитом содержание витамина D в сыворотке крови было значительно ниже аналогичного показателя в группе контроля. Содержание цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-6, TNF $\alpha$  в эксудатах «кожного окна» при атопическом дерматите значительно превышало аналогичные показатели в контрольной группе. Результаты исследования свидетельствуют о важном влиянии витамина D на патогенез атопического заболевания, как фактора, дефицит которого усугубляет его течение, а повышение концентрации в сыворотке крови сопряжено со снижением в коже провоспалительных цитокинов. Гиперпродукция IL-1 $\beta$  и IL-18 косвенно предполагает формирование у атопических больных внутриклеточных комплексов – инфламмасом. Обратная корреляционная зависимость концентрации витамина D и инфламماسома-опосредованных цитокинов, которая наблюдалась как при атопическом дерматите, так и у здоровых доноров может свидетельствовать не только о вовлеченности витамина D в патогенез и течение данной болезни и других сопутствующих атопий, но и о возможном участии витамина D в торможении сборки и активации инфламмасом как ранних предвестников аллергического воспаления.

*Ключевые слова:* коморбидность, инфламмасома, атопический дерматит, цитокины, «кожное окно», витамин D

## VITAMIN D IN BLOOD SERUM AND “SKIN WINDOW” CYTOKINES IN ATOPIC DERMATITIS WITH CONCOMITANT ATOPIES

Zagreshenko D.S.<sup>a</sup>, Kukharev Ya.V.<sup>b</sup>, Klimov A.V.<sup>b</sup>, Klimov V.V.<sup>b</sup>,  
Rakhmanova M.M.<sup>c</sup>, Musina M.I.<sup>d</sup>, Shkatova A.N.<sup>d</sup>, Slezkin M.I.<sup>e</sup>,  
Khardikova S.A.<sup>b</sup>, Pestova V.V.<sup>d</sup>, Yakovenko I.S.<sup>c</sup>, Barkova I.Yu.<sup>c</sup>,  
Rachenkov K.A.<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education, Novokuznetsk, Russian Federation

<sup>b</sup> Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

<sup>c</sup> Kurbatov Novokuznetsk City Clinical Hospital No. 1, Novokuznetsk, Russian Federation

<sup>d</sup> Polyclinic for Students, Tomsk, Russian Federation

<sup>e</sup> Immunopathology Center Ltd, Tomsk, Russian Federation

**Abstract.** Atopic allergic diseases are widespread in the world. Due to common pathogenesis, various atopies are often combined within this group. Therefore, multiple atopic comorbidity is common phenomenon. To date, atopic dermatitis is one of the most common chronic recurrent skin diseases. Atopic dermatitis is an allergic condition with pronounced local inflammatory events in the skin. Meanwhile, allergic rhinitis (68%), allergic conjunctivitis (22%), atopic bronchial asthma (22%), acute urticaria (19% of cases) were detected as concomitant atopic diseases in patients with this disorder. In our study, local concentrations of pro-inflammatory cytokines IL-6, TNF $\alpha$ , as well as inflammasome-mediated IL-1 $\beta$  and IL-18 were measured using “skin window” technology. In blood serum, the level of vitamin D was determined by electrochemiluminescent analysis in 68 patients with allergies aged 18–45 years and in 62 healthy persons. It was found that the serum levels of vitamin D were significantly lower among the patients with atopic dermatitis, than in control group. The contents of cytokines IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-6, and TNF $\alpha$  in “skin window” exudate in atopic dermatitis significantly exceeded similar indexes in the control group. The results of our study suggest an important influence of vitamin D on pathogenesis of atopic disease. In cases of vitamin D deficiency, its clinical course may be aggravated, whereas its increase in blood serum is associated with a decrease in pro-inflammatory cytokines released in the skin. Overproduction of IL-1 $\beta$  and IL-18 indirectly implies the development of intracellular inflammasomes. A negative correlation between the values of vitamin D and inflammasome-mediated cytokines was observed both in atopic dermatitis and in healthy donors. This finding may indicate not only the involvement of vitamin D in pathogenesis and course of this disorder and other concomitant atopies, but may also cause a possible contribution of vitamin D to inhibition of inflammasome assembly and activation.

*Keywords:* comorbidity, inflammasoma, atopic dermatitis, cytokines, “skin window”, vitamin D

## Введение

Атопические заболевания представляют собой группу широко распространенных, склонных к хронизации патологий с наследственной предрасположенностью и недостаточно изученным патогенезом, заболеваемость которыми растет на протяжении многих десятилетий, в первую очередь в индустриально развитых странах. Снижение качества жизни больных аллергическими заболеваниями является серьезной медико-социальной проблемой [14].

Единый, развивающийся во времени патологический процесс атопического воспаления, может реализовываться в виде поражения тех или иных органов и систем и клинически проявляться в качестве разных атопических заболеваний или их сочетаний.

Атопическая коморбидность является нередким явлением, что всегда должен учитывать иммунолог, рассматривающий тот или иной клинический случай. По данным литературы, атопическому дерматиту (АтД) в 40,5-41% сопутствует аллергический ринит, в 31,7% – аллергический конъюнктивит, в 17,4-25,7% – бронхиальная астма [4, 11].

Ig-E-зависимое аллергическое воспаление служит патогенетической основой всех атопических заболеваний. Факторами, способствующими развитию воспалительного процесса являются провоспалительные цитокины. Концентрация их в сыворотке крови традиционно рассматривается как диагностический, так и прогностический критерий аллергического заболевания. Более редким подходом является исследование цитокинов непосредственно в органе-мишени – коже [1]. Достижение контроля над атопическим воспалением является важной научно-практической задачей и трендом современных исследований в аллергологии. Разрабатываются и изучаются новые подходы, имеющие цель достижения противовоспалительного эффекта при хронических аллергиях. Одним из факторов, на котором сфокусировано внимание исследователей, является витамин D.

Нет единого мнения о механизме влияния витамина D на аллергический процесс. Однако большинство исследователей подтверждают противовоспалительную роль витамина D при разных атопических заболеваниях. Показано, что низкая концентрация витамина D в крови ассоциируется с наличием, риском развития и более тяжелым течением таких атопических заболеваний, как аллергический ринит, АтД, атопическая бронхиальная астма [8].

Но некоторые исследователи такой связи не обнаружили или выявили более сложную зависимость между концентрацией витамина D в крови и показателями, характеризующими интенсивность аллергического воспаления, что может

быть связано со способом введения препарата, наличием других факторов, влияющих на аллергическое воспаление и вступающих в сложное взаимодействие с витамином D [13].

Известно множество факторов, принимающих участие в процессе воспаления, при этом провоспалительные цитокины относятся к наиболее существенным инициаторам как атопической сенсibilизации, так и срыва аллергической толерантности и поддержания активности аллергического воспаления [6].

Данных о местных изменениях у больных с атопическими заболеваниями недостаточно. Ожидается более выраженные, чем при других атопиях, воспалительные явления в коже можно предположить у больных с наличием АтД. Для выполнения измерения концентрации цитокинов в коже целесообразно использовать метод «кожного окна».

**Цель работы** – определить уровень витамина D в сыворотке крови и концентрации цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-6, TNF $\alpha$ ) в бесклеточной фракции экссудата «кожного окна» у пациентов с атопическим дерматитом с сопутствующими атопиями.

## Материалы и методы

Обследовано 68 аллергологических пациентов с АтД, в возрасте от 18 до 45 лет, обою пола, находившихся под наблюдением в стационаре терапевтического отделения ГАУЗ «Новокузнецкая городская больница №1 имени Г.П. Курбатова» и ООО «Медиа-Сервис» (г. Новокузнецк). Контрольную группу составили 62 практически здоровых донора-добровольца в возрасте 20-35 лет. Все пациенты и здоровые доноры подписали добровольное информированное согласие. Определение уровня (25-ОН)D в сыворотке крови проводилось с помощью технологии электрохемилюминесцентного иммуноанализа на автоматическом анализаторе Cobas e411, (фирма RocheDiagnostics, Германия) [10]. Материалом для определения цитокинов на местном уровне (в коже) являлась бесклеточная фракция экссудата «кожного окна», получаемая из устанавливаемой на скарифицированный участок кожи стерильной пластиковой камеры объемом 1 мл, предварительно заполненной стерильным 0,9%-ным раствором натрия хлорида. Согласно запатентованной медицинской технологии [2], установка камеры проводилась на участок кожи без видимых проявлений заболевания. Определение провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-6 и TNF $\alpha$  осуществлялось с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (реактивы фирмы АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск). Выбор данных цитокинов был связан с их провоспалительной функцией, а также с исследованием процессов, в основе которых лежит формирова-

ние инфламмасом – ранних предвестников развивающегося воспаления, необходимых для «созревания» про-IL-1 $\beta$  и про-IL-18 до активных форм и от регуляции которых зависит характер воспаления (физиологический или патологический) [1, 7, 9]. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью статистических программ SPSS. Для всех имеющихся выборок данных применялся непараметрический критерий Манна–Уитни для оценки различий между двумя независимыми выборками. Значения представлены в виде медиан и верхнего и нижнего квартилей. Анализ взаимосвязей проводился с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Различия принимали как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Исследуемая группа была представлена АтД (100%), с наличием сопутствующих атопий: аллергического ринита без или с конъюнктивитом (у 68%), аллергического конъюнктивита (у 22%), бронхиальной астмы (у 22%), острой крапивницы (у 19%).

У 25% обследованных больных, помимо АтД, было диагностировано одно коморбидное атопическое заболевание, у 35% – два, у 12% – три коморбидные атопические патологии одновременно. У 28% больных был выявлен только АтД.

Уровень витамина (25-ОН)D в сыворотке крови у больных с АтД был статистически значимо ниже, в сравнении с показателем контрольной группы. Концентрация «инфламмасомных» интерлейкинов IL-1 $\beta$  и IL-18, а также провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF $\alpha$  в экссудатах

«кожного окна» у атопических больных значительно превышала ( $p < 0,05$ ) показатели здоровых добровольцев.

При проведении корреляционного анализа были выявлены обратные связи средней силы между следующими показателями:

- в контрольной группе: между IL-18 и (25-ОН)D ( $r = -0,415$ ,  $p < 0,05$ );
- у аллергических больных с АтД между IL-1 $\beta$  и (25-ОН)D ( $r = -0,530$ ,  $p < 0,01$ ), а также IL-18 и (25-ОН)D ( $r = -0,310$ ,  $p < 0,05$ ).

Согласно мировым и национальным консенсусам и рекомендациям адекватным уровнем витамина D является концентрация (25-ОН)D более 30 нг/мл, а уровень 21-30 нг/мл является недостаточным [3, 5]. В нашем исследовании медианные значения в контрольной группе составили 28,6 нг/мл. Это может быть связано с проживанием в географических широтах (выше 42 широты), не подвергающихся достаточному солнечному облучению, коротким летним периодом, с частым и плотным покрытием земли облаками, использованием защитной одежды и солнцезащитных кремов и работой в закрытых помещениях, а также высоким уровнем загрязнения атмосферы (координаты г. Новокузнецка – 53,45 северной широты, продолжительность летнего времени с температурой выше 15 $^{\circ}$ C 82 дня, неблагоприятная экологическая обстановка) [12].

Повышенная концентрация витамина D в сыворотке крови сопряжена со снижением синтеза провоспалительных цитокинов, в частности IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-6 и TNF $\alpha$  в коже, по данным литературы, оказывая противовоспалительный эффект [12].

**ТАБЛИЦА 1. СОДЕРЖАНИЕ ВИТАМИНА D В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И ЦИТОКИНОВ IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-6 И TNF $\alpha$  В ЭКССУДАТАХ «КОЖНОГО ОКНА» ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ И У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)**

TABLE 1. SERUM VITAMIN D AND CYTOKINES IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-6 AND TNF $\alpha$  IN 'SKIN WINDOW' EXUDATES FOR ATOPIC DERMATITIS AND IN HEALTHY SUBJECTS, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)

Группы обследуемых Group	Исследуемые показатели сыворотки и экссудата «кожного окна» Serum and 'skin window' exudate parameters				
	(25-ОН)D (нг/мл) (25-OH)D (ng/mL)	IL-1 $\beta$ (нг/мл) IL-1 $\beta$ (pg/mL)	IL-18 (нг/мл) IL-18 (pg/mL)	IL-6 (нг/мл) IL-6 (pg/mL)	TNF $\alpha$ (нг/мл) TNF $\alpha$ (pg/mL)
<b>Атопический дерматит</b> Atopic dermatitis	17,2* (12,1-25,2) (n = 68)	15,36* (9,47-24,92) (n = 42)	1208,65* (914,4-1397,2) (n = 42)	557,6* (441,1-600,0) (n = 42)	4,97* (3,3-6,6) (n = 42)
<b>Контрольная группа</b> Control	28,6 (25,0-34,4) (n = 62)	8,4 (4,9-11,3) (n = 25)	665,9 (250,3-1023,3) (n = 25)	276,5 (186,4-307,2) (n = 25)	2,5 (1,42-3,97) (n = 25)

Примечание. Me – медиана, Q<sub>0,25</sub> – нижний квартиль, Q<sub>0,75</sub> – верхний квартиль. \* – достоверность различий в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

Note. Me, median; Q<sub>0,25</sub>, lower quartile; Q<sub>0,75</sub>, upper quartile. \*, validity of differences compared to the control group ( $p < 0.05$ ).



Избыточная продукция мощных медиаторов воспаления IL-1 $\beta$  и IL-18 на локальном уровне может быть результатом образования мультимолекулярных внутриклеточных комплексов (инфламмасом) в клетках кожи (макрофаги, дендритные клетки, кератиноциты, фибробласты), которым отводится ключевая роль в развитии воспалительного процесса. Высокая концентрация в экссудате «кожного окна» провоспалительных IL-6 и TNF $\alpha$  подтверждает наличие и роль этих цитокинов с выраженным цитотоксическим эффектом в дальнейшем развитии и усугублении хронического воспалительного процесса как на организменном, так и местном уровне.

## Заключение

У atopических больных наблюдается статистически значимое снижение сывороточного уровня (25-ОН)D в сравнении с показателями здоровых доноров.

У всех больных сывороточный уровень витамина (25-ОН)D был ниже нижней границы общепринятой нормы (30 нг/мл).

Около половины здоровых доноров имеет небольшой дефицит (25-ОН)D (менее 30 нг/мл), но без развития какой-либо кожной патологии.

У больных с atopическим дерматитом статистически значимо повышен уровень секреции провоспалительных цитокинов на уровне шокового органа (в коже): IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-6, TNF $\alpha$ , что соответствует воспалительной природе atopического дерматита.

Выявлена обратная корреляционная зависимость средней силы между сывороточным витамином D и инфламмазо-опосредованными цитокинами как у пациентов с atopическим дерматитом (IL-1 $\beta$  и IL-18), так и у здоровых доноров (IL-18), что может косвенно свидетельствовать об ассоциированном с витамином D супрессорном влиянии на функцию инфламмазо и рассматриваться как физиологический механизм контроля воспаления.

## Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

## Список литературы / References

1. Варламов Е.Е., Пампура А.Н., Сухоруков В.С. Значение цитокинов в патогенезе atopического дерматита // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2018. Т. 63, № 1. С. 28-33. [Varlamov E.E., Pampura A.N., Sukhorukov V.S. The importance of cytokines for the atopical dermatitis pathogenesis. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*, 2018, Vol. 63, no. 1, pp. 28-33. (In Russ.)]
2. Медицинская технология «Способ оценки минимальной воспалительной активности кожи при atopическом дерматите в стадии ремиссии» ФС № 2010/217 от 10.06.2010. Климов В.В., Денисов А.А., Фирсова Е.К., Саликова Т.И., Загрешенко Д.С. [Medical technology entitled "Method of the minimal skin inflammatory activity in atopical dermatitis remission stage" / Klimov V.V., Denisov A.A., Firsova E.K., Salikova T.I., Zagreshenko D.S. FS No. 2010/217, date: 10.06.2010. Russian]. Available at: [www.roszdravnadzor.ru/registration/medtech/ind](http://www.roszdravnadzor.ru/registration/medtech/ind).
3. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Клинические рекомендации Российской Ассоциации Эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // Проблемы эндокринологии, 2016. Т. 62, № 4. С. 60-84. [Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Ya., Belaya Zh.E., Dzeranova L.K., Karonova T.L., Ilyin A.V., Melnichenko G.A., Dedov I.I. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*, 2016, Vol. 62, no 4, pp. 60-84. (In Russ.)]
4. Bekić S., Martinek V., Talapko J., Majnarić L., Mihaljević M.V., Škrlec I. Atopic Dermatitis and Comorbidity. *Healthcare (Basel)*, 2020, Vol. 8, no. 2, 70. doi: 10.3390/healthcare8020070.
5. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P., Murad M.H., Weaver C.M. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011, Vol. 96, no. 7, pp. 1911-1930.
6. Klimov V.V. Textbook of Allergen Tolerance. Springer, 2022, pp. 45-82.
7. Lara-Reyna S., Caseley E.A., Topping J., Rodrigues F., Jimenez Macias J., Lawler S.E., McDermott M.F. Inflammasome activation: from molecular mechanisms to autoinflammation. *Clin. Transl. Immunol.*, 2022, Vol. 11, no. 7, e1404. doi: 10.1002/cti2.1404.
8. Larenas-Linnemann D., Rincón-Pérez C., Luna-Pech J.A., Macías-Weinmann A., Vidaurri-de la Cruz H., Navarrete-Rodríguez E.M., del Río-Navarro B.E., Godínez-Alderete L., Guevara-Sanginés E., Ortega-Martell J.A., Toledo-Bahena M.E., Elizondo-Villareal B., Madrigal-Beas I.M., Amaya-Guerra M., Barreras-Salcedo J.I., Boeta-Ángeles L., Campos-Rivera A., Casillas-Guzmán M.E., Duarte-Abdala M.R., Espinosa-Padilla S.E., García-Rodríguez J.C., Gómez-Flores M., Gómez-Mendoza R.A., del C Lacy-Niebla R.M., Miranda-Aguirre A.I., Olivares-Nolasco C., Onuma-Takane E., Pérez-Luna M., Pliego-Reyes C.L., Rodríguez-Aguilera M.L., Sáez-de Ocariz-Gutiérrez M.D.M., Saucedo-Sánchez A., Sotelo-Ocampo A.B., Valencia-Herrera A.M., Vázquez-García J., Wakida-Kuzunoki G.H., Camarillo-Saavedra J., Rodríguez Monroy F.A. Guidelines on atopical dermatitis for Mexico (GUIDAMEX): using the ADAPTE methodology. *Gac. Med. Mex.*, 2023, Vol. 158 (Suppl. 2), pp. 1-116. (In Spanish)

9. Martinon F, Burns K., Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspase and processing of proIL-beta. *Mol. Cell*, 2002, Vol. 10, pp. 417-426.
10. Saida F.B., Chen X., Tran K., Dou C., Yuan C. First 25-hydroxyvitamin D assay for general chemistry analyzers. *Expert Rev. Mol. Diagn.*, 2015, Vol. 15, no. 3, pp. 313-323.
11. Shen Y., Zeng J.H., Hong S.L., Kang H.Y. Prevalence of allergic rhinitis comorbidity with asthma and asthma with allergic rhinitis in China: A meta-analysis. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.*, 2019, Vol. 37, pp. 220-225.
12. White J. Emerging roles of vitamin D-induced antimicrobial peptides in antiviral innate immunity. *Nutrients*, 2022, Vol. 14, no. 2, 284. doi: 10.3390/nu14020284.
13. Wöbke T., Bernd L., Steinhilber S. Vitamin D in inflammatory diseases. *Front. Physiol.*, 2014, Vol. 5, 244. doi: 10.3389/fphys.2014.00244.
14. Yang L., Fu J., Zhou Y. Research Progress in Atopic March. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 1907. doi: 10.3389/fimmu.2020.01907.

**Авторы:**

**Загрешенко Д.С.** — к.м.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Новокузнецк, Россия

**Кухарев Я.В.** — к.м.н., ассистент кафедры иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

**Климов А.В.** — к.м.н., доцент кафедры иммунологии и аллергологии, ассистент кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

**Климов В.В.** — д.м.н., профессор, главный аллерголог-иммунолог Томской области, заведующий кафедрой иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

**Рахманова М.М.** — врач-терапевт ГАУЗ «Новокузнецкая городская клиническая больница № 1 имени Г.П. Курбатова», г. Новокузнецк, Россия

**Мусина М.И.** — главный врач ОГАУЗ «Межвузовская поликлиника», г. Томск, Россия

**Шкатова А.Н.** — к.м.н., заведующая аллергологическим отделением ОГАУЗ «Межвузовская поликлиника», г. Томск, Россия

**Слёзкин М.И.** — врач ООО «Центр иммунопатологии», г. Томск, Россия

**Хардикова С.А.** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

**Пестова В.В.** — заместитель главного врача ОГАУЗ «Межвузовская поликлиника», г. Томск, Россия

**Яковенко И.С.** — врач-терапевт ГАУЗ «Новокузнецкая городская клиническая больница № 1 имени Г.П. Курбатова», г. Новокузнецк, Россия

**Баркова И.Ю.** — врач-терапевт ГАУЗ «Новокузнецкая городская клиническая больница № 1 имени Г.П. Курбатова», г. Новокузнецк, Россия

**Раченков К.А.** — аспирант кафедры иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

**Authors:**

**Zagreshenko D.S.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education, Novokuznetsk, Russian Federation

**Kukharev Ya.V.**, PhD (Medicine), Assistant Professor, Immunology and Allergy Department, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

**Klimov A.V.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Immunology and Allergy Department, Assistant Professor of ENT Department, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

**Klimov V.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Immunology-in-Chief, Tomsk Region, Head, Immunology and Allergy Department, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

**Rakhmanova M.M.**, Generalist, Kurbatov Novokuznetsk City Clinical Hospital No. 1, Novokuznetsk, Russian Federation

**Musina M.I.**, Head, Polyclinic for Students, Tomsk, Russian Federation

**Shkatova A.N.**, PhD (Medicine), Head, Allergy Unit, Polyclinic for Students, Tomsk, Russian Federation

**Slezkin M.I.**, Physician, Immunopathology Center Ltd, Tomsk, Russian Federation

**Khardikova S.A.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

**Pestova V.V.**, Vice-Head, Polyclinic for Students, Tomsk, Russian Federation

**Yakovenko I.S.**, Generalist, Kurbatov Novokuznetsk City Clinical Hospital No. 1, Novokuznetsk, Russian Federation

**Barkova I.Yu.**, Generalist, Kurbatov Novokuznetsk City Clinical Hospital No. 1, Novokuznetsk, Russian Federation

**Rachenkov K.A.**, Postgraduate Student, Immunology and Allergy Department, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

## **СПЕЦИФИЧЕСКИЕ АНТИНУКЛЕАРНЫЕ АНТИТЕЛА ПРИ РАЗНЫХ ТИПАХ СВЕЧЕНИЯ АНТИНУКЛЕАРНОГО ФАКТОРА НА КЛЕТОЧНОЙ ЛИНИИ HEP-2 У ДЕТЕЙ С АУТОИММУННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

**Жужула А.А.<sup>1</sup>, Курбатова О.В.<sup>1</sup>, Сновская М.А.<sup>1</sup>, Фисенко А.П.<sup>1</sup>,  
Петричук С.В.<sup>1</sup>, Коноплева Т.Н.<sup>1</sup>, Семикина Е.Л.<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства  
здравоохранения РФ, Москва, Россия

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

**Резюме.** Антиядерные антитела (АНА) представляют собой семейство аутоагрессивных анти-  
тел, направленных против различных компонентов ядра и цитоплазмы клеток. Выявление АНА име-  
ет основное значение для лабораторной диагностики аутоиммунных заболеваний (АИЗ).

Цель нашего исследования – сопоставить наличие специфических антиядерных антител с раз-  
личными типами свечения антиядерного фактора на клеточной линии HEP-2 у детей с аутоим-  
мунными заболеваниями.

В исследование было включено 40 детей (34 девочки и 6 мальчиков) с АИЗ, находившиеся на ле-  
чении в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Возраст пациентов от 6,28 до 17,99 года.

Всем детям определяли антиядерный фактор (АНФ) на клеточной линии HEP-2 (эпителиаль-  
ные клетки рака гортани человека) в реакции непрямой иммунофлюоресценции (AESKUSLIDES®  
ANA-HEP-2, Германия) с помощью анализатора HELIOS® (AESKU.GROUP, Германия). Опреде-  
ление АНА проводили на анализаторе Q-Processor с использованием панелей Protia ANA Profile 18  
(ProteomeTech Inc., Корея), в работе которого используется метод иммуноблот-анализа для каче-  
ственного обнаружения аутоантиген-специфических IgG-антител.

Позитивный титр АНФ был выявлен на анализаторе HELIOS® у всех детей с АИЗ (100%). С по-  
мощью панели Protia ANA Profile 18 были выявлены специфические АНА у 75% больных (30 детей).  
В нашей выборке детей с АИЗ наиболее часто выявлялись гомогенный (AC-1) и ядерный крупногра-

---

**Адрес для переписки:**

Жужула Анастасия Андреевна  
ФГАУ «Национальный медицинский  
исследовательский центр здоровья детей»  
Министерства здравоохранения РФ  
119991, Россия, Москва, Ломоносовский пр., 2, стр. 1.  
Тел.: 8 (910) 562-30-83.  
E-mail: anas-zh@inbox.ru

**Address for correspondence:**

Anastasia A. Zhuzhula  
National Medical Research Center for Children's Health  
2 Lomonosovsky Ave, Bldg 1  
Moscow  
119991 Russian Federation  
Phone: +7 (910) 562-30-83.  
E-mail: anas-zh@inbox.ru

---

**Образец цитирования:**

А.А. Жужула, О.В. Курбатова, М.А. Сновская,  
А.П. Фисенко, С.В. Петричук, Т.Н. Коноплева,  
Е.Л. Семикина «Специфические антиядерные  
антитела при разных типах свечения антиядерного  
фактора на клеточной линии HEP-2 у детей с  
аутоиммунными заболеваниями» // Российский  
иммунологический журнал, 2025. Т. 28, № 2. С. 247-254.  
doi: 10.46235/1028-7221-17038-SAA

© Жужула А.А. и соавт., 2025  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

**For citation:**

A.A. Zhuzhula, O.V. Kurbatova, M.A. Snovskaya,  
A.P. Fisenko, S.V. Petrichuk, T.N. Konopleva, E.L. Semikina  
“Specific antinuclear antibodies in different fluorescence  
patterns of antinuclear factor on the HEP-2 cell line in children  
with autoimmune diseases”, Russian Journal of Immunology/  
Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2025, Vol. 28, no. 2,  
pp. 247-254.  
doi: 10.46235/1028-7221-17038-SAA

© Zhuzhula A.A. et al., 2025  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License  
DOI: 10.46235/1028-7221-17038-SAA

нулярный (АС-5) типы свечения АНФ, а также их комбинации. При гомогенном типе (АС-1) свечения АНФ чаще выявлялись аутоантитела к dsDNA, Nucleosome и Histone. При ядерном крупно-гранулярном (АС-5) определялись антитела к RNP 70, RNP A и RNP/Sm, при комбинации АС-1 + АС-5 – к SSA 60, SSA 52, Nucleosome и Histone, RNP 70, RNP A. Нами выявлены единичные точки в ядре (АС-7) у 10% (4 детей), данный тип свечения АНФ характеризуется низкой положительной прогностической ценностью.

Исследование АНФ и специфических АНА с помощью панели Protia ANA Profile 18 выявило совпадение в 75% случаев, причем определенные АНА согласуются с типами свечения АНФ. Для детей целесообразно определение широкого спектра АНА при выявлении позитивного АНФ на клеточной линии Hep-2.

*Ключевые слова: дети, аутоиммунные заболевания, антинуклеарные антитела, антинуклеарный фактор, клеточная линия Hep-2, панель Protia ANA Profile 18, анализатор HELIOS*

## **SPECIFIC ANTINUCLEAR ANTIBODIES IN DIFFERENT FLUORESCENCE PATTERNS OF ANTINUCLEAR FACTOR ON THE HEP-2 CELL LINE IN CHILDREN WITH AUTOIMMUNE DISEASES**

**Zhuzhula A.A.<sup>a</sup>, Kurbatova O.V.<sup>a</sup>, Snovskaya M.A.<sup>a</sup>, Fisenko A.P.<sup>a</sup>, Petrichuk S.V.<sup>a</sup>, Konopleva T.N.<sup>a</sup>, Semikina E.L.<sup>a, b</sup>**

<sup>a</sup> National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

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

**Abstract.** Antinuclear antibodies (ANA) are a family of autoaggressive antibodies directed against different components of the nucleus and cytoplasm of cells. The detection of ANA is of primary importance for the laboratory diagnosis of autoimmune diseases (AID). The aim of our study was to compare the presence of specific antinuclear antibodies with different types of antinuclear factor luminescence in children with autoimmune diseases using the Hep-2 test cell line. The study included 40 children (34 girls and 6 boys) with AID who were being treated at the National Medical Research Center for Children's Health. The age of the patients ranged from 6.28 to 17.99 years. All children were diagnosed with antinuclear factor (ANF) on the Hep-2 cell line (epithelial cells of human laryngeal cancer) by means of indirect immunofluorescence reaction (AESKUSLIDES® ANA-Hep-2, Germany) using a HELIOS® analyzer (AESKU.GROUP, Germany). ANA was determined using a Q-Processor analyzer using Protea ANA Profile 18 panels (ProteomeTech Inc., Korea), which applies the immunoblot analysis method for the qualitative detection of autoantigen-specific IgG antibodies. A positive ANF titer was detected on the HELIOS® analyzer in all children with AIS (100%). Using the Protea ANA Profile 18 panel, specific ANA was identified in 75% of patients (30 children). In our sample of children with AID, homogeneous (AC-1) and nuclear large-granular (AC-5) types of ANF luminescence, as well as their combinations, were most often detected. In the homogeneous type (AC-1) of ANF glow, autoantibodies to dsDNA, Nucleosome and Histone were more often detected. In large-granular nuclear (AC-5) antibodies to RNP 70, RNP A and RNP/Sm were determined, in combination with AC-1 + AC-5 – to SSA 60, SSA 52, Nucleosome and Histone, RNP 70, RNP A. We identified single points in the nucleus (AC-7) in 10% (4 children), this type of ANF glow is characterized by a low positive prognostic value. The study of ANF and specific ANA using the Protea ANA Profile 18 panel revealed a coincidence in 75% of cases, and certain ANA are consistent with the types of ANF luminescence. In pediatric diagnostics, it is advisable to determine a wide range of ANA when detecting antinuclear factor on the Hep-2 cell line.

*Keywords: children, antinuclear antibodies, Hep-2, antinuclear factor, autoimmune diseases, immunofluorescence*



## Введение

Антинуклеарные антитела (АНА) представляют собой семейство аутоагрессивных антител, направленных против различных компонентов ядра и цитоплазмы клеток. Выявление АНА имеет основное значение для лабораторной диагностики аутоиммунных заболеваний (АИЗ) [3, 11, 12]. Одним из критериев постановки диагноза «АИЗ» является наличие таких иммунологических маркеров, как повышение титров антинуклеарного фактора (АНФ), антитела к двуспиральной ДНК, антитела к Sm-антигену и другим белкам [5, 6]. Положительный АНФ выявляется у 95% больных с аутоиммунными заболеваниями, однако при этом невозможно точно определить, какая именно нозология у того или иного пациента. Положительный АНФ может диагностироваться при таких АИЗ, как: аутоиммунный гепатит 1-го типа, склеродермия, системные заболевания соединительной ткани и другие [5, 6, 8, 10].

Каждый тип флюоресцентного свечения АНФ обуславливается появлением органоспецифических АНА [7, 9]. При гомогенном типе свечения АНФ (АС-1) часто определяются антитела к двуспиральной ДНК, которые выявляются у 40-70% пациентов с СКВ, и их наличие связывают с активностью волчаночного нефрита [5, 9]. Антитела к белкам центромер, Scl-70 отмечаются при склеродермии [9]. При ядерном крупногранулярном типе (АС-5) свечения АНФ характерно наличие антител к U1RNP, Sm-антигену [7]. Среди взрослых больных с аутоиммунными заболеваниями существует достаточно информации о связи типов свечения АНФ с аутоантителами [3, 4, 5, 9]. У детей, больных АИЗ, информация ограничивается единичными публикациями, в которых описаны титры и типы свечения АНФ на клеточной линии HEp-2 [3, 8, 10].

**Цель нашего исследования** — сопоставить наличие специфических антинуклеарных антител с различными типами свечения антинуклеарного фактора на клеточной линии HEp-2 у детей с аутоиммунными заболеваниями.

## Материалы и методы

В исследование было включено 40 детей (34 девочки и 6 мальчиков) с АИЗ, находившиеся на лечении в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Возраст пациентов — от 6,28 до 17,99 года.

Всем детям определяли АНФ на клеточной линии HEp-2 (эпителиальные клетки рака гортани человека) в реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) (AESKUSLIDES® ANA-HEp-2,

Германия) с помощью анализатора HELIOS® (AESKU.GROUP, Германия). Полностью автоматизированный иммунофлюоресцентный анализатор HELIOS® предназначен для определения АНФ на клеточной линии HEp-2 РНИФ в сыворотке крови человека. Данная методика является «золотым стандартом» для исследования АНФ, которое назначается как скрининг-тест при подозрении на наличие аутоиммунных заболеваний [3].

Определение АНА проводили на анализаторе Q-Processor с использованием панелей Protia ANA Profile 18 (ProteomeTech Inc., Корея), в работе которого используется метод иммуноблот-анализа для обнаружения аутоантиген-специфических IgG-антител. Панель Protia ANA Profile 18 предназначена для одновременного определения 18 основных разновидностей АНА: Jo-1 (гистидил-тРНК-синтетаза), PM-Scl (PM-Scl 100), CENP-B (центромерный белок B), Scl-70, SSA 60 (Ro 60 kDa), SSA 52 (Ro 52 kDa), SSB (La), M2, dsDNA (антитела к двуспиральной ДНК), Nucleosome (нуклеосома), Histone (гистоны), PCNA (ядерный антиген пролиферирующей клетки), RPP (рибосомальный фосфопротеин P0), Sm, RNP70 (U1-snRNP 68/70 kDa), RNP A (U1-snRNP A), RNP C (U1-snRNP C), RNP/Sm. Панель Protia ANA Profile 18 использовалась в 2024 году в рамках выполнения исследований по теме государственного задания «Маркеры тканевого повреждения при соматической и хирургической патологии у детей» 122040800163-9.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программ Statistica 10.0 (StatSoft, США), Excel (Microsoft, США).

## Результаты и обсуждение

Позитивный титр АНФ был выявлен на анализаторе HELIOS® у всех детей с АИЗ (100%), из них: умеренно-позитивный титр 1/640 — 2,5% (1 пациент), высоко-позитивные титры: 1/1280 — 2,5% (1 пациент), 1/2560 — 50% (20 пациентов), 1/5120 — 45% (18 пациентов). С помощью панели Protia ANA Profile 18 были выявлены специфические АНА у 75% больных (30 детей). С нашей точки зрения, это может быть обусловлено наличием у пациентов других специфических АНА, не входящих в данную панель.

При анализе типов свечения АНФ у детей в нашей выборке чаще встречались: ядерный гомогенный (АС-1) у 25% (10 детей), ядерный крупногранулярный (АС-5) в 22% (9 случаях). Также встречались комбинации нескольких типов свечения: АС-1 + ядерный мелкогранулярный (АС-4) — в 8% (3 случаях), АС-1 + АС-5 — в 22%

(9 случаях), AC-1 + AC-5 + цитоплазматический плотный мелкогранулярный (AC-19) – в 5% (2 случаях). У 18% (7 детей) встречались разные комбинации типов свечения по 1 случаю: ядерный мелкогранулярный (AC-4), AC-5 + AC-19, AC-1 + единичные точки в ядре (AC-7) + AC-19, AC-1 + AC-5 + AC-7 + AC-19, AC-7 + AC-19, AC-5 + AC-7, AC-4 + AC-7 (табл. 1).

Частота выявления АНА у детей с АИЗ была следующая: RNP A – 10,8% (13 случаев), Histone и dsDNA по 9,2% каждый (по 11 случаев каждый), SSA 52 и Nucleosome по 8,3% каждый (по 10 случаев каждый), SSA 60, RNP 70 и RNP/Sm по 7,5% каждый (по 9 случаев каждый), RPP – 6,7% (8 случаев), RNP C – 5,8% (7 случаев), SSB и Sm по 5% каждый (по 6 случаев каждый), M2 – 4,2% (5 случаев), Jo-1 и CENP-B по 1,7% каждый (по 2 случая), PM-Scl и PCNA по 0,8% каждый (по 1 случаю каждый). Антитела к Scl-70 антигену выявлены не были (табл. 2).

Сопоставление типов свечения АНФ и органо-специфических АНА у детей с АИЗ показало, что при моноварианте AC-1 (n = 10) определялись: Jo-1 в 1 случае, CENP-B – 1, SSA 60 – 2, SSA 52 – 3, SSB – 1, M2 – 3, dsDNA – 6, Nucleosome – 4, Histone – 4, RPP – 2, Sm – 1, RNP A – 3, RNP C – 1 (табл. 2). При моноварианте AC-5 (n = 9) были выявлены SSA 60 – в 2 случаях, SSA 52 – 2, SSB – 2, dsDNA – 1, RPP – 1, Sm – 1, RNP 70 – 5, RNP A – 6, RNP C – 3, RNP/Sm – 6. При сочетании AC-1 + AC-5 (n = 9) выявлялись Jo-1 – в 1 случае, SSA 60 – 3, SSA 52 – 3, SSB – 1, dsDNA – 1, Nucleosome – 3, Histone – 3, PCNA – 1, RPP – 2, Sm – 1, RNP 70 – 2, RNP A – 2, RNP C – 1. При комбинации AC-1 + AC-5 выявлялись специфические АНА как для AC-1, так и для AC-5. При моноварианте AC-4 (n = 1) определялись SSA 60, SSA 52, SSB. Данные о специфических АНА при комбинациях разных типов свечения представлена в таблице 2. При сочетании AC-5 + AC-7 (n = 1) и AC-4 + AC-7 (n = 1) не были диагностированы специфические АНА.

В нашей выборке детей с АИЗ наиболее часто выявлялись гомогенный (AC-1) и ядерный крупногранулярный (AC-5) типы свечения АНФ, а также их комбинации. При гомогенном типе (AC-1) свечения АНФ чаще выявлялись аутоантитела к dsDNA, Nucleosome и Histone, что согласуется с данными литературы о наличии этих специфических АНА и типов свечения АНФ у взрослых [9, 11]. При ядерном крупногранулярном (AC-5) определялись антитела к RNP 70, RNP A и RNP/Sm, при комбинации AC-1 + AC-5 – к SSA 60, SSA 52, Nucleosome и Histone, RNP 70, RNP A [9, 11]. Полученный результат отличается от данных литературы о наличии антител к SSA, которые ассоциированы с AC-4 типом свечения [7].

Нами выявлены единичные точки в ядре (AC-7) у 10% (4 детей), данный тип свечения АНФ характеризуется низкой положительной прогностической ценностью [7].

Входящие в панель Protia ANA Profile 18 клеточные антигены представляют собой набор наиболее частых мишеней для аутоагрессивных антител. В то же время нами обнаружено, что у 25% (10 пациентов) с установленным аутоиммунным заболеванием и высоким титром АНФ, уровни антител к исследуемым антигенам не достигли порогового уровня, установленного производителем, и таким образом классифицировались как

ТАБЛИЦА 1. ТИПЫ СВЕЧЕНИЯ АНФ У ДЕТЕЙ С АИЗ

TABLE 1. PATTERNS OF ANF IN CHILDREN WITH AUTOIMMUNE DISEASES

Типы свечения АНФ Patterns of ANF	Частота встречаемости, % Ratio of the number, %
AC-1	25%
AC-5	22%
AC-1 + AC-5	22%
AC-1 + AC-4	8%
AC-1 + AC-5 + AC-19	5%
Другие сочетания / Other combinations AC-4; AC-5 + AC-19; AC-1 + AC-7 + AC-19; AC-1 + AC-5 + AC-7 + AC-19; AC-7 + AC-19; AC-5 + AC-7; AC-4 + AC-7	18%

ТАБЛИЦА 2. СООТНЕСЕНИЕ ТИПОВ СВЕЧЕНИЯ АНФ С НАЛИЧИЕМ СПЕЦИФИЧЕСКИХ АНА, ВЫЯВЛЕННЫХ С ПОМОЩЬЮ ПАНЕЛИ PROTIA ANA PROFILE 18

TABLE 2. CORRELATION OF THE PATTERNS ANF LUMINESCENCE WITH THE PRESENCE OF SPECIFIC ANA DETECTED BY PROTIA ANA PROFILE 18

АНА ANA	Типы свечения АНФ Patterns of ANF												Итого Total number
	AC1 (n = 10)	AC5 (n = 9)	AC-1 + AC-4 (n = 3)	AC-1 + AC-5 (n = 9)	AC-1 + AC-5 + AC-19 (n = 2)	AC-1 + AC-7 + AC-5 + AC-19 (n = 1)	AC-1 + AC-7 + AC-19 (n = 1)	AC-5 + AC-19 (n = 1)	AC-5 + AC-7 (n = 1)	AC-4 + AC-7 (n = 1)	AC-7 + AC-19 (n = 1)	AC-4 (n = 1)	
Jo-1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2
PM-Scl	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
CENP-B	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2
Scl-70	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SSA 60	2	2	0	3	0	0	0	1	0	0	0	1	9
SSA 52	3	2	0	3	0	0	0	1	0	0	0	1	10
SSB	1	2	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	6
M2	3	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	5
dsDNA	6	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	11
Nucleosome	4	0	1	3	0	1	1	0	0	0	0	0	10
Histone	4	0	1	3	1	1	1	0	0	0	0	0	11
PCNA	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
RPP	2	1	1	2	0	1	1	0	0	0	0	0	8
Sm	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	6
RNP 70	0	5	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	9
RNP A	3	6	1	2	0	1	0	0	0	0	0	0	13
RNP C	1	3	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	7
RNP/Sm	0	6	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	9
% выявленных специфических АНА % of identified specific ANA	17,5%	22,5%	2,5%	15%	5%	2,5%	2,5%	2,5%	0%	0%	2,5%	2,5%	75%

отрицательные. Анализируя полученные данные, мы обратили внимание, что у 4 из 10 пациентов концентрация антител находится в 30% интервале ниже границы cut-off. Помимо этого, если анализировать все исследуемые образцы, концентрация ниже 30% уровня cut-off была выявлена в 8 образцах – для М2, в 7 – PCNA, в 6 – RNP C, в 5 – CENP-B и RNP A, в 4 – SSA 52 и RNP/Sm, в 3 – dsDNA, Histone и RPP, в 2 – Nucleosome, в 1 – PM-Scl и SSB.

## Заключение

Исследование АНФ и специфических АНА с помощью панели Protia ANA Profile 18 выявило совпадение в 75% случаев. Для наиболее часто встречающихся типов свечения в нашей выборке детей удалось определить спектр преимущественно выявляемых АНА: при гомогенном типе (AC-1) свечения АНФ чаще выявлялись

аутоантитела к двуспиральной ДНК (dsDNA), нуклеосомам и гистонам; при ядерном крупногранулярном (AC-5) определялись антитела к экстрагируемому ядерным антигенам (антитела к рибонуклеопротеину (RNP 70, RNP A) и RNP/Sm (антитела к белку Смита)); при комбинации AC-1 + AC-5 – к экстрагируемому ядерным антигенам (антитела к цитоплазматическому антигену (SSA 60, SSA 52), антитела к рибонуклеопротеину (RNP 70, RNP A)), нуклеосомам и гистонам. Возможно, для детей целесообразен пересмотр пороговых значений по ряду АНА, определенных на панели Protia ANA Profile 18. При выявлении позитивного АНФ на клеточной линии Hep-2 у детей целесообразно определение максимально широкого спектра АНА. Мы предполагаем, что с увеличением объема наблюдений удастся выявить более четкие взаимосвязи результатов этих диагностических методов.

## Список литературы / References

1. Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Никишина И.П., Денисова Р.В., Подчерняева Н.С., Сухорукых О.А., Шубина Л.С. Системная красная волчанка: клинические рекомендации. Часть 1 // Вопросы современной педиатрии, 2018. Т. 17, № 1. С. 19-37. [Alexeeva E.I., Dvoryakovskaya T.M., Nikishina I.P., Denisova R.V., Podchernyaeva N.S., Sukhorukikh O.A., Shubina L.S. Systemic lupus erythematosus: clinical recommendations. Part 1. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*, 2018, Vol. 17, no. 1, pp. 19-37. (In Russ.)]
2. Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Никишина И.П., Денисова Р.В., Подчерняева Н.С., Сухорукых О.А., Шубина Л.С., Часнык В.Г., Костик М.М. Системная красная волчанка: клинические рекомендации. Часть 2 // Вопросы современной педиатрии, 2018. Т. 17, № 2. С. 110-125. [Alexeeva E.I., Dvoryakovskaya T.M., Nikishina I.P., Denisova R.V., Podchernyaeva N.S., Sukhorukikh O.A., Shubina L.S., Chasnyk V.G., Kostik M.M. Systemic lupus erythematosus: clinical recommendations. Part 2. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*, 2018, Vol. 17, no. 2, pp. 110-125. (In Russ.)]
3. Жужула А.А., Курбатова О.В., Сновская М.А., Петричук С.В., Комягина Т.М., Тряпочкина А.С. Информативность определения антинуклеарных антител при системных поражениях соединительной ткани у детей // Российский иммунологический журнал, 2023. Т. 26, № 3. С. 251-258. [Zhuzhula A.A., Kurbatova O.V., Snovskaya M.A., Petrichuk S.V., Komyagina T.M., Tryapochkina A.S. Significance of determining antinuclear antibodies in systemic connective tissue disorders in children. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2023, Vol. 26, no. 3, pp. 251-258. (In Russ.)] doi: 10.46235/1028-7221-9961-SOD.
4. Жужула А.А., Курбатова О.В., Петричук С.В., Парахина Д.В., Сновская М.А., Мовсисян Г.Б., Семикина Е.Л., Потапов А.С., Фисенко А.П. Диагностическая значимость определения антинуклеарных антител у детей с аутоиммунным гепатитом // Аллергология и иммунология в педиатрии, 2024. № 1. С. 36-40. [Zhuzhula A.A., Kurbatova O.V., Petrichuk S.V., Parakhina D.V., Snovskaya M.A., Movsisyan G.B., Semikina E.L., Potapov A.S., Fisenko A.P. Diagnostic significance of the determination of antinuclear antibodies in children with autoimmune hepatitis. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii = Allergology and Immunology in Paediatrics*, 2024, no. 1, pp. 36-40. (In Russ.)]
5. Лапин С.В., Тотолян А.А. Антинуклеарные антитела: лабораторные тесты и диагностическое значение // Медицинская иммунология, 2001. Т. 3, № 1. С. 35-50. [Lapin S.V., Totolyan A.A. Antinuclear antibodies: laboratory tests and diagnostic significance. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2001, Vol. 3, no. 1, pp. 35-50. (In Russ.)]
6. Сновская М.А., Курбатова О.В., Жужула А.А., Петричук С.В., Семикина Е.Л., Фисенко А.П. Особенности выявления антинуклеарного фактора у детей с атопическим дерматитом // Клиническая лабораторная диагностика, 2024. Т. 69, № 7. С. 332-340. [Snovskaya M.A., Kurbatova O.V., Zhuzhula A.A., Petrichuk S.V., Semikina E.L., Fisenko A.P. Features of the detection of antinuclear factor in children with atopic dermatitis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*, 2024, Vol. 69, no. 7, pp. 332-340. (In Russ.)]



7. Ткаченко О.Ю., Лапин С.В., Мазинг А.В., Тотолян А.А. Русскоязычная адаптация международной номенклатуры типов свечения ядра и цитоплазмы клетки (ICAP) для стандартизации выявления антинуклеарного фактора // Медицинская иммунология, 2020. Т. 22, № 6. С. 1195-1214. [Tkachenko O.Yu., Lapin S.V., Mazing A.V., Totolyan A.A. Russian-language adaptation of the international nomenclature of cell nucleus and cytoplasm glow types (ICAP) for standardization of antinuclear factor detection. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2020, Vol. 22, no. 6, pp. 1195-1214. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-RVO-2067.

8. Agmon-Levin N., Damoiseaux J., Kallenberg C., Sack U., Witte T., Herold M., Bossuyt X., Musset L., Cervera R., Plaza-Lopez A., Dias C., Sousa M.J., Radice A., Eriksson C., Hultgren O., Viander M., Khamashta M., Regenass S., Andrade L.E., Wiik A., Tincani A., Rönnelid J., Bloch D.B., Fritzler M.J., Chan E.K., Garcia-de la Torre I., Konstantinov K.N., Lahita R., Wilson M., Vainio O., Fabien N., Sinico R.A., Meroni P., Shoenfeld Y. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann. Rheum. Dis.*, 2014, Vol. 73, pp. 17-23.

9. ANA Patterns - Nuclear Patterns. Available at: [https://www.anapatterns.org/nuclear\\_patterns.php](https://www.anapatterns.org/nuclear_patterns.php).

10. Morales Montes E.E., García Herrera I.P., Hernández Torres Y., Perez Perez L.F., Aparicio Vera L.A. Childhood Systemic Lupus Erythematosus: Clinical and Immunologic Patterns in Mexican Children. *Cureus*, 2024, Vol. 16, no. 5, e59851. doi: 10.7759/cureus.59851.

---

**Авторы:**

**Жужула А.А.** — младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Курбатова О.В.** — к.м.н., старший научный сотрудник, заведующая лабораторией экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Сновская М.А.** — к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Фисенко А.П.** — д.м.н., профессор, директор ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Authors:**

**Zhuzhula A.A.**, Junior Research Associate, Laboratory of Experimental Immunology and Virology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

**Kurbatova O.V.**, PhD (Medicine), Senior Research Associate, Head, Laboratory of Experimental Immunology and Virology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

**Snovskaya M.A.**, PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Experimental Immunology and Virology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

**Fisenko A.P.**, PhD, MD (Medicine) Professor, Director, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

**Петричук С.В.** — д.б.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Petrichek S.V.**, PhD, MD (Biology), Professor, Chief Research Associate, Laboratory of Experimental Immunology and Virology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

**Коноплева Т.Н.** — к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Konopleva T.N.**, PhD (Medicine), Doctor, Laboratory of Experimental Immunology and Virology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

**Семикина Е.Л.** — д.м.н., руководитель лабораторного отдела ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

**Semikina E.L.**, PhD, MD (Medicine), Head, Laboratory Department, National Medical Research Center for Children's Health; Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

---

Поступила 31.07.2024  
Принята к печати 06.08.2024

Received 31.07.2024  
Accepted 06.08.2024

## ОСОБЕННОСТИ ПРОФИЛЯ АУТОАНТИТЕЛ У ЖЕНЩИН С СИСТЕМОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ И ЭНДОМЕТРИОЗОМ

Александрова Н.В.<sup>1</sup>, Зборовская И.А.<sup>1</sup>, Александров А.В.<sup>1</sup>,  
Коренская Е.Г.<sup>2</sup>, Емельянов Н.И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», г. Волгоград, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Волгоград, Россия

**Резюме.** Эндометриоз – хроническое воспалительное заболевание женщин в основном репродуктивного возраста, с высокой частотой различных аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка (СКВ). СКВ характеризуется разнообразием клинических проявлений и гиперпродукцией широкого спектра антинуклеарных антител, роль которых в патогенезе эндометриоза также активно обсуждается. Для оценки особенностей профиля аутоантител у женщин с СКВ в зависимости от наличия эндометриоза были собраны клинико-лабораторные данные 53 женщин (средний возраст  $39,5 \pm 9,3$  года) с хроническим течением СКВ, имеющих заключение гинеколога с отрицательной или положительной оценкой наличия эндометриоза. Проведено определение антинуклеарного фактора (АНФ) методом непрямой иммунофлуоресценции на HEp-2 клетках; антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК), к антигену Smith (анти-Sm-IgG), кардиолипину-IgG/IgM и антител к  $\beta_2$ -гликопротеину-I (анти- $\beta_2$ ГП-I) с помощью иммуноферментных наборов. Уровни анти-ДНК и анти-Sm-IgG были выше у лиц с эндометриозом, но различия не достигали статистической значимости ( $p = 0,068$  и  $p = 0,079$  соответственно). Аналогичным образом, не наблюдалось межгрупповых различий по антителам к кардиолипину различных классов и анти- $\beta_2$ ГП-I ( $p > 0,1$ ). Была выявлена более высокая доля пациентов с положительным титром АНФ ( $> 1:160$ ) в группе больных СКВ с эндометриозом ( $p = 0,034$ ), причем в данной группе в 64,7% определялся титр антител  $> 1:320$ . Все позитивные по АНФ образцы были разведены до конечного титра 1:1280 и охарактеризованы по типу окрашивания ядра. Наиболее часто определялся гомогенный (45,3%) тип свечения ядер и гранулярный (41,5%) паттерн, в котором были объединены мелко-, крупногранулярный и плотный мелкогранулярный типы свечения. У пациенток с эндометриозом чаще выявляли гранулярный тип свечения (11/17 против

### Адрес для переписки:

Александрова Нинель Владимировна  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт  
клинической и экспериментальной ревматологии  
имени А.Б. Зборовского»  
400138, Россия, г. Волгоград, ул. им. Землячки, 76.  
Тел.: 8 (8442) 78-90-98.  
E-mail: nynel68@mail.ru

### Address for correspondence:

Ninel V. Aleksandrova  
A. Zborovskiy Research Institute of Clinical  
and Experimental Rheumatology  
76 Zemlyachka St  
Volgograd  
400138 Russian Federation  
Phone: +7 (8442) 78-90-98.  
E-mail: nynel68@mail.ru

### Образец цитирования:

Н.В. Александрова, И.А. Зборовская, А.В. Александров,  
Е.Г. Коренская, Н.И. Емельянов «Особенности  
профиля аутоантител у женщин с системной  
красной волчанкой и эндометриозом» // Российский  
иммунологический журнал, 2025. Т. 28, № 2. С. 255-262.  
doi: 10.46235/1028-7221-17021-FOT

© Александрова Н.В. и соавт., 2025

Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### For citation:

N.V. Aleksandrova, I.A. Zborovskaya, A.V. Aleksandrov,  
E.G. Korenskaya, N.I. Emelyanov "Features of  
the autoantibody profile in women with systemic lupus  
erythematosus and endometriosis", Russian Journal  
of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskiy Zhurnal, 2025,  
Vol. 28, no. 2, pp. 255-262.  
doi: 10.46235/1028-7221-17021-FOT

© Aleksandrova N.V. et al., 2025

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

DOI: 10.46235/1028-7221-17021-FOT

11/36;  $\chi^2_{\text{Yates}}$ ,  $p = 0,04$ ), отражающий реакцию аутоантител с нуклеопротеиновыми комплексами в ядре. При обнаружении нескольких типов свечения АНФ в образце, один из них, как правило, в низких титрах маскировал другие и менялся при увеличении титра до 1:640 – 1:1280 (9 человек с различными вариантами перехода). По-видимому, именно характеристики типа свечения АНФ способны предоставить в будущем более ценную информацию при ведении больных СКВ с коморбидной патологией. Необходимы дальнейшие исследования для всесторонней оценки роли АНФ в патофизиологических механизмах эндометриоза при СКВ.

*Ключевые слова:* аутоантитела, системная красная волчанка, эндометриоз, антинуклеарный фактор, типы свечения, методы диагностики

## FEATURES OF THE AUTOANTIBODY PROFILE IN WOMEN WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND ENDOMETRIOSIS

Aleksandrova N.V.<sup>a</sup>, Zborovskaya I.A.<sup>a</sup>, Aleksandrov A.V.<sup>a</sup>,  
Korenskaya E.G.<sup>b</sup>, Emelyanov N.I.<sup>b</sup>

<sup>a</sup> A. Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd, Russian Federation

<sup>b</sup> Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

**Abstract.** Endometriosis is a chronic inflammatory disease of women, occurring primarily during reproductive age, with high incidence of various autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus (SLE). SLE is characterized by a variety of clinical manifestations and hyperproduction of various antinuclear antibodies. Their role in pathogenesis of endometriosis is actively discussed. We have collected clinical and laboratory data of 53 women (mean age  $39.5 \pm 9.3$  years) with chronic SLE who had gynecological reports on negative or positive assessment of endometriosis, in order to evaluate the patterns of autoantibody profile in women with SLE, dependent on the presence of endometriosis. We determined the following antibodies: antinuclear factor (ANF) by indirect immunofluorescence on HEp-2 cells; antibodies to double-stranded DNA (anti-dsDNA), antibodies to Smith antigen (anti-Sm-IgG), to cardiolipin (IgG/IgM), and to  $\beta_2$ -glycoprotein-I (anti- $\beta_2$ GP-I) using appropriate immunoassay kits. The levels of anti-DNA and anti-Sm-IgG were higher in subjects with endometriosis, but the differences did not reach statistical significance ( $p = 0.068$  and  $p = 0.079$ , respectively). Similarly, no intergroup differences were observed for antibodies to cardiolipin of different classes and anti- $\beta_2$ GP-I ( $p > 0.1$ ). A higher proportion of patients with positive ANF titers ( $> 1:160$ ) was found in the group of SLE patients with endometriosis ( $p = 0.034$ ), with antibody titer  $> 1:320$  found in 64.7% of these patients. All ANF-positive samples were diluted to a final titer of 1:1280 and characterized by the type of nuclear staining. The most frequent pattern was homogeneous (45.3%) and granular (41.5%), which combined fine-granular, coarse-granular, and dense fine-granular types of luminescence. Granular type of luminescence was more frequently detected in patients with endometriosis (11/17 vs. 11/36;  $\chi^2_{\text{Yates}}$ ,  $p = 0.04$ ), reflecting the reaction of autoantibodies with nucleoprotein complexes. When several types of ANF luminescence were detected in the same sample, one of them (usually at low titers) interfered with others, and changed when the dilution titer was increased to 1:640 – 1:1280 (9 individuals with different transition variants). It seems that the characterization of ANF luminescence type may provide more valuable information in future management of SLE patients with comorbid pathology. Further studies are needed to evaluate the role of ANF in pathophysiologic mechanisms of endometriosis in SLE.

*Keywords:* autoantibodies, systemic lupus erythematosus, endometriosis, antinuclear factor, fluorescence pattern, diagnostic methods

### Введение

Эндометриоз – хроническое воспалительное заболевание женщин в основном репродуктивного возраста. На сегодняшний день лапароско-

пическое выявление эндометриоидных поражений (инвазивная процедура) с последующим гистологическим подтверждением и методы визуализации (трансвагинальная ультразвунография и магнитно-резонансная томография).



Для неинвазивной диагностики эндометриоза, в том числе в качестве скрининговых тестов, было предложено использовать различные сывороточные маркеры, но ни один из них пока не оказался надежным диагностическим инструментом [11]. Эндометриоз формирует специфическую гормональную среду с высоким содержанием эстрогенов и андрогенов, провоцирующую лимфоцитарную инфильтрацию, высвобождение различных воспалительных цитокинов (TNF, IL-1, IL-6 и др.) и иммунологических факторов, таких как СА-125, С-реактивный белок, антинуклеарные антитела, которые свидетельствуют о системном характере иммунологических нарушений. В целом, эндометриоз соответствует многим критериям иммунного расстройства: поликлональная активация В-лимфоцитов, дисфункция Т(Th1)- и В-лимфоцитов, нарушения апоптоза, активность НК-клеток и др. [10]. У пациенток с эндометриозом отмечается увеличение частоты различных иммунных расстройств, в том числе системной красной волчанки (СКВ) и ревматоидного артрита, причем замечено, что наличие аутоиммунного заболевания связано с более тяжелым течением эндометриоза [14].

Системная красная волчанка — системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся разнообразием клинических проявлений и гиперпродукцией широкого спектра аутоантител. Типичными для данного заболевания являются антинуклеарные антитела (АНА), представляющие собой большую группу аутоантител, нацеленных на всю клетку, включая ДНК, РНК, белки и/или их комплексы. Антитела к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) и анти-RNP могут фактически проникать в живые клетки, что подтверждено экспериментами *in vivo* и *in vitro*, и взаимодействовать со своей внутриклеточной мишенью, вызывая апоптоз клеток и повышая экспрессию мРНК цитокинов, таких как IL-1, IL-6, IL-8 и TGF- $\beta$  [8]. Возможное участие В-лимфоцитов, продуцирующих антинуклеарные, а также антифосфолипидные, антиэндометриальные и другие, типичные для ряда аутоиммунных заболеваний аутоантитела, в патогенезе эндометриоза активно обсуждается [12]. Сообщалось, что АНА могут оказывать негативное влияние на репродуктивную функцию, так как была обнаружена связь с привычным невынашиванием беременности, дисфункцией яичников, бесплодием и эндометриозом [13].

**Цель исследования** — оценить особенности профиля аутоантител у женщин с СКВ в зависимости от наличия эндометриоза.

## Материалы и методы

Были собраны клиничко-лабораторные данные 53 женщин (средний возраст  $39,5 \pm 9,3$  года) с хроническим течением СКВ, находящихся в ремиссии, с низкой или средней степенью активности (по индексу SLEDAI-2K — Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) и с отсутствием угрозы развития полиорганной недостаточности на момент обследования. Лабораторное обследование включало обязательное определение антинуклеарного фактора (АНФ) методом непрямой иммунофлуоресценции (НИФ), а также определение антител к двуспиральной ДНК, к антигену Smith (анти-Sm-IgG), кардиолипину (анти-КЛ-IgG и анти-КЛ-IgM) и антител к  $\beta_2$ -гликопротеину-I (анти- $\beta_2$ ГП-I) с помощью иммуноферментных наборов в соответствии с рекомендациями соответствующих производителей. Критерием включения в исследование являлся титр АНФ  $\geq 1:80$  (при проведении НИФ) с использованием в качестве субстрата эпителиальных клеток аденокарциномы гортани человека — HEp-2 (BioSystems, Испания). Титр АНФ определяли по самому высокому фактору разведения сыворотки, при котором можно было наблюдать четкую флуоресценцию ядер клеток в микроскоп «Биомед 6 ЛЮМ» (Россия). Выявляемые типы свечения АНФ были классифицированы на гомогенный (диффузный), гранулярный (крапчатый) и другие [7]. Статистический анализ был выполнен с использованием статистического программного обеспечения Microsoft Excel 2011 и Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Описательная статистика представлена в виде частот и процентов для категориальных переменных, а для числовых переменных — в виде среднего и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ). Взаимосвязь категориальных переменных была проанализирована с использованием критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ) или точного критерия Фишера. Различие в значении  $p < 0,05$  считалось статистически значимым.

## Результаты и обсуждение

Долгое время лапароскопическая визуализация очагов эндометриоза с гистологическим подтверждением эндометриодных очагов была «золотым стандартом» для постановки окончательного диагноза. В настоящее время эта позиция пересмотрена как в российском, так и в международных медицинских сообществах в пользу возможности эмпирической терапии заболевания без гистологического подтверждения диагноза [1]. Все пациентки с СКВ, принявшие

участие в исследовании, имели заключение гинеколога с отрицательной или положительной оценкой наличия эндометриоза, основанной на данных семейного и гинекологического анамнеза, физикального обследования и как минимум трансвагинальной сонографии. В подавляющем проценте случаев (88,2%) диагноз эндометриоза был подтвержден данными инструментальных методов обследования. Данные о наличии и уровнях биомаркеров сыворотки крови, потенциально специфичных для эндометриоза, не использовались, так как в настоящее время ни один из биомаркеров не рекомендован для рутинной клинической практики ввиду недостаточности доказательств их эффективности [2].

Уровни анти-ДНК и анти-Sm чаще были выше у больных СКВ с эндометриозом, но различия не достигали статистической значимости ( $p = 0,068$  и  $p = 0,079$  соответственно). Аналогичным образом не наблюдалось межгрупповых различий по антителам к кардиолипину различных классов и анти- $\beta_2$ ГП-I ( $p > 0,1$ ) (табл. 1).

В исследовании Menzhinskaya I.V. и соавт. был представлен широкий профиль сывороточных аутоантител у пациенток с различными

формами эндометриоза (эндометриома яичников и глубокий инфильтративный эндометриоз) [10]. Результаты этого исследования показали, что эндометриоз был более связан с наличием антиэндометриальных аутоантител, антител к  $\alpha$ -енолазе и гормонам (эстрадиолу, прогестерону и хорионическому гонадотропину человека), в отличие от антифосфолипидных и антинуCLEARных антител, которые, однако, были определены с помощью иммуноферментных наборов. Считается, что определение АНФ методом НИФ на HEp-2 клетках позволяет обнаруживать большинство разновидностей антинуCLEARных антител [3]. Нами была выявлена более высокая доля пациентов с положительным титром АНФ ( $> 1:160$ ) в группе больных СКВ с эндометриозом ( $\chi^2$ ,  $p = 0,034$ ). Примечательно, что в группе больных СКВ с эндометриозом в значительном проценте случаев (64,7%) определялся титр антител выше 1:320 (табл. 1). Международный консенсус по паттернам антинуCLEARных антител (International consensus on ANA patterns, ICAP) рекомендует титровать АНФ-положительные образцы по крайней мере до титра 1:640 или 1:1280. В своей работе мы

ТАБЛИЦА 1. СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ СКВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА (n; %)

TABLE 1. SEROLOGICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH SLE DEPENDING ON THE PRESENCE OF ENDOMETRIOSIS (n; %)

Показатели Parameters	Группа I Group I (n = 17; 32,1%)	Группа II Group II (n = 36; 67,9%)	p-значение p-value
Анти-дсДНК(+) Anti-dsDNA(+)	12 (22,6)	16 (30,2)	0,068
Анти-Sm-IgG(+) Anti-Sm-IgG(+)	8 (15,1)	7 (13,2)	0,079
Анти-КЛ-IgG(+) Anti-CL-IgG(+)	3 (5,7)	7 (13,2)	$p > 0,1$
Анти-КЛ-IgM(+) Anti-CL-IgM(+)	0	2 (3,8)	$p > 0,1$
Анти- $\beta_2$ ГП-I(+) Anti- $\beta_2$ GP-I(+)	2 (3,8)	6 (11,3)	$p > 0,1$
АНФ титр $> 1:160$ ANF titer $> 1:160$	14 (26,4)	17 (32,1)	0,034 *
АНФ титр $\geq 1:640$ ANF titer $\geq 1:640$	11 (20,8)	12 (22,6)	0,064

Примечание. Анти-дсДНК(+) – антитела к двуспиральной ДНК  $> 25$  МЕ/мл; Анти-Sm-IgG(+) – антитела к антигену Smith  $> 25$  Ед/мл; Анти-КЛ-IgG(+) – антитела к кардиолипину IgG  $> 10$  Ед/мл; Анти-КЛ-IgM(+) – антитела к кардиолипину IgM  $> 10$  Ед/мл; Анти- $\beta_2$ ГП-I(+) – антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину-I (IgG/IgM)  $> 8$  Ед/мл; АНФ – антинуCLEARный фактор; \* – статистически значимые различия.

Note. Anti-dsDNA(+), antibodies to double-stranded DNA  $> 25$  IU/mL; Anti-Sm-IgG(+), antibodies to Smith antigen  $> 25$  U/mL; Anti-CL-IgG(+), antibodies to cardiolipin IgG  $> 10$  U/mL; Anti-CL-IgM(+), antibodies to cardiolipin IgM  $> 10$  U/mL; Anti- $\beta_2$ GP-I(+), antibodies to beta-2-Glycoprotein-I (IgG/IgM)  $> 8$  U/mL; ANF, antinuclear factor; \*, statistically significant differences.

ТАБЛИЦА 2. ВАРИАНТЫ ОКРАШИВАНИЯ ЯДРА ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ АНФ У ПАЦИЕНТОК С СКВ (n; %)

TABLE 2. VARIANTS OF NUCLEAR STAINING WHEN DETERMINING ANF IN PATIENTS WITH SLE (n; %)

Тип свечения Pattern	Группа I Group I (n = 17; 32,1%)	Группа II Group II (n = 36; 67,9%)	p-значение p-value
Гомогенный Homogenous	5 (9,4)	19 (35,8)	p > 0,1
Гранулярный Speckled	11 (20,8)	11 (20,8)	0,039 *
Другие Other	1 (1,9)	6 (11,3)	p > 0,1

Примечание. АНФ – антинуклеарный фактор; \* – статистически значимые различия.

Note. ANF, antinuclear factor; \*, statistically significant differences.

придерживались данных рекомендаций; конечным разведением был установлен титр 1:1280, что, по нашему мнению, помогло бы выявить возможное наличие вторичных образцов в различных точках разведения.

Пороговое значение титра АНФ  $\geq 1:80$  указывается в классификации критериев Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (EULAR/ACR, 2019 г.) в качестве обязательного начального критерия для дальнейшей диагностики СКВ. Согласно референсным значениям лаборатории ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» минимальным позитивным титром АНФ следует считать 1:160 [4]. Важно помнить, что установление скринингового порога разведения зависит, в первую очередь, от частоты положительных результатов АНФ, определенной в местной популяции здоровых лиц, и, хотя большинство европейских лабораторий (60-79%) проводят скрининг в титре 1:80, лучшим компромиссом между чувствительностью и специфичностью становится титр 1:160 [15]. Определение скрининговых параметров АНФ не входило в наши задачи, так как все пациентки с СКВ при включении в исследование уже были серопозитивны по данному параметру (титр  $\geq 1:80$ ), имели подтвержденный диагноз и проходили лечение по поводу основного заболевания. Позитивность по АНФ позволила охарактеризовать пациентов по другому важному параметру – по типу окрашивания ядра (свечения), дающего возможность установить предполагаемые мишени антинуклеарных антител. Определение АНФ методом НИФ на Нер-2 клетках позволяет охарактеризовать основные типы окрашивания ядра – гомогенный, гранулярный (мелко-/крупно-), ядрышковый, центромерный и цитоплазматический (легко распознаваемые паттерны), а

также определить более двух десятков других вариантов окрашивания, которые зависят от спектра данных антител в исследуемой сыворотке [5]. При исследовании мы наиболее часто определяли гомогенный (45,3%) тип свечения ядер и гранулярный (41,5%) паттерн, в котором были объединены мелко-, крупногранулярный и плотный мелкогранулярный типы свечения. Некоторые паттерны диагностировались в единичных случаях и также были объединены в отдельную группу «Другие» (13,2%). У пациенток с эндометриозом чаще определялся гранулярный тип свечения (11/17 против 11/36;  $\chi^2_{\text{Yates}}$ , p = 0,04), отражающий реакцию аутоантител с нуклеопротеиновыми комплексами в ядре (табл. 2). При обнаружении нескольких типов свечения АНФ в образце, один из них, как правило, в низких титрах маскировал другие и менялся при увеличении титра до 1:640 – 1:1280. Ввиду малого количества подобных наблюдений (9 человек с различными вариантами перехода) они не были представлены в заключительном статистическом отчете в виде отдельных подгрупп, а классифицировались по типу свечения в конечном титре.

По-видимому, в лабораторной практике следует уделять большее внимание смешанным паттернам, т. е. когда у пациента определяется несколько типов аутоантител и появляется шанс детально распознать их при увеличении степени разведения сыворотки, для определения потенциальной клинической значимости данного явления в подтипах СКВ. Так, например, в исследовании Al-Mughales J. и соавт. ретроспективно проанализированная связь поражения почек с паттерном иммунофлуоресцентного окрашивания и титром антинуклеарных антител показала, что смешанный паттерн был независимо связан с 27-кратным риском поражения почек, незави-

симо от титров АНА и уровней других маркеров волчанки [6].

Для повышения методологической надежности и получения более целостного представления о связи между эндометриозом и профилями аутоантител при СКВ целесообразно проведение многоцентрового исследования с использованием различных выборок большего количества пациенток. Дальнейшие исследования с включением лиц с различными формами и ранними стадиями эндометриоза, а также изучение динамики уровней и других характеристик аутоантител в процессе лечения и в период возможного рецидива эндометриоза способно оказать помощь в выборе и оценки эффективности методов лечения в данной когорте пациентов.

## Заключение

Характеристики иммунофлуоресцентного типа свечения АНФ способны предоставить ценную информацию при ведении больных СКВ с коморбидной патологией при мониторинговании возможных рисков повреждения различных органов. Учитывая многогранную природу СКВ и множественные прогностические факторы, дополнительная информация не только о клинической значимости конечных титров, но и об антигенной специфичности типов свечения АНФ может быть использована при планировании последующего серологического тестирования. Необходимы дальнейшие исследования для всесторонней оценки роли АНФ в патофизиологических механизмах эндометриоза при СКВ.

## Список литературы / References

1. Ермолова Н.В., Петров Ю.А., Левкович М.А., Савченко А.В., Слесарева К.В. Ведение пациенток с генитальным эндометриозом: новые стратегии // Доктор.Ру, 2023. Т. 22, № 5. С. 89-94. [Ermolova N.V., Petrov Yu.A., Levkovich M.A., Savchenko A.V., Slesareva K.V. Management of patients with genital endometriosis: new strategies. *Doktor.Ru = Doctor.Ru*, 2023, Vol. 22, no. 5, pp. 89-94. (In Russ.)]
2. Кудрявцева Е.В., Гец А.В., Мангилева Я.А., Чижова А.В., Пацюк О.В. Современные неинвазивные методы диагностики эндометриоза // Уральский медицинский журнал, 2023. Т. 22, № 4. С. 140-147. [Kudryavtseva E.V., Geets A.V., Mangileva Ya.A., Chizhova A.V., Patsyuk O.V. Modern non-invasive diagnosis of endometriosis. *Uralskiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal*, 2023, Vol. 22, no. 4, pp. 140-147. (In Russ.)]
3. Новиков А.А., Александрова Е.Н., Лукина Г.В., Казаков С.П. Определение антиядерных антител: рекомендации EFLM, EASI, ICAP и РАМЛД // Медицинский алфавит, 2023. № 31. С. 21-25. [Novikov A.A., Aleksandrova E.N., Lukina G.V., Kazakov S.P. Methodological aspects of anti-nuclear antibodies detection: EFLM, EASI, ICAP and RAMLD recommendations. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet*, 2023, no. 31, pp. 21-25. (In Russ.)]
4. Решетняк Т.М., Лисицына Т.А., Чельдиева Ф.А., Шумилова А.А., Глухова С.И., Старовойтова М.Н., Середавкина Н.В., Десинова О.В., Верижникова Ж.Г., Насонов Е.Л. Сравнительная оценка чувствительности и специфичности трех вариантов классификационных критериев системной красной волчанки на когорте российских пациентов // Терапевтический архив, 2023. Т. 95, № 5. С. 410-417. [Reshetnyak T.M., Lisitsyna T.A., Cheldieva F.A., Shumilova A.A., Glukhova S.I., Starovoytova M.N., Seredavkina N.V., Desinova O.V., Verizhnikova Z.G., Nasonov E.L. Comparative assessment of sensitivity and specificity of three variants of classification criteria for systemic lupus erythematosus in a cohort of Russian patients. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*, 2023, Vol. 95, no. 5, pp. 410-417. (In Russ.)]
5. Ткаченко О.Ю., Лапин С.В., Мазинг А.В., Тотолян А.А. Русскоязычная адаптация международной номенклатуры типов свечения ядра и цитоплазмы клетки (ICAP) для стандартизации выявления антиядерного фактора // Медицинская иммунология, 2020. Т. 22, № 6. С. 1195-1214. [Tkachenko O.Yu., Lapin S.V., Mazing A.V., Totolian A.A. Russian-language adaptation of the international nomenclature of International Consensus on Antinuclear Antibody (ANA) Patterns (ICAP). *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2020, Vol. 22, no. 6, pp. 1195-1214. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-RVO-2067.
6. Al-Mughales J. The immunodiagnostic utility of antinuclear antibody patterns: a prediction for renal involvement in systemic lupus erythematosus patients in the western region of Saudi Arabia. *Cureus*, 2023, Vol. 15, no. 8, e43532. doi: 10.7759/cureus.43532.
7. Chan E.K., Damoiseaux J., Carballo O.G., Conrad K., de Melo Cruvinel W., Francescantonio P.L., Fritzler M.J., Garcia-De La Torre I., Herold M., Mimori T., Satoh M., von Mühlen C.A., Andrade L.E. Report of the first international consensus on standardized nomenclature of antinuclear antibody HEp-2 cell patterns 2014-2015. *Front. Immunol.*, 2015, Vol. 6, 412. doi: 10.3389/fimmu.2015.00412.



8. Fan J., Zhong Y., Chen C. Impacts of Anti-dsDNA antibody on *in vitro* fertilization-embryo transfer and frozen-thawed embryo transfer. *J. Immunol. Res.*, 2017, Vol. 2017, 8596181. doi: 10.1155/2017/8596181.
9. Maksym R.B., Hoffmann-Młodzianowska M., Skibińska M., Rabijewski M., Mackiewicz A., Kieda C. Immunology and immunotherapy of endometriosis. *J. Clin. Med.*, 2021, Vol. 10, no. 24, 5879. doi: 10.3390/jcm10245879.
10. Menzhinskaya I.V., Pavlovich S.V., Melkumyan A.G., Chuprynin V.D., Yarotskaya E.L., Sukhikh G.T. Potential significance of serum autoantibodies to endometrial antigens,  $\alpha$ -enolase and hormones in non-invasive diagnosis and pathogenesis of endometriosis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, Vol. 24, no. 21, 15578. doi: 10.3390/ijms242115578.
11. Nisenblat V., Bossuyt P.M., Shaikh R., Farquhar C., Jordan V., Scheffers C.S., Mol B.W., Johnson N., Hull M.L. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2016, Vol. 2016, no. 5, CD012179. doi: 10.1002/14651858.CD012179.
12. Riccio L.G.C., Baracat E.C., Chapron C., Batteux F., Abrão M.S. The role of the B lymphocytes in endometriosis: A systematic review. *J. Reprod. Immunol.*, 2017, Vol. 123, pp. 29-34.
13. Ticconi C., Inversetti A., Logruosso E., Ghio M., Casadei L., Selmi C., Di Simone N. Antinuclear antibodies positivity in women in reproductive age: From infertility to adverse obstetrical outcomes – A meta-analysis. *J. Reprod. Immunol.*, 2023, Vol. 155, 103794. doi: 10.1016/j.jri.2022.103794.
14. Vanni V.S., Villanacci R., Salmeri N., Papaleo E., Delprato D., Ottolina J., Rovere-Querini P., Ferrari S., Viganò P., Candiani M. Concomitant autoimmunity may be a predictor of more severe stages of endometriosis. *Sci. Rep.*, 2021, Vol. 11, no. 1, 15372. doi: 10.1038/s41598-021-94877-z.
15. von Mühlen C.A., Garcia-De La Torre I., Infantino M., Damoiseaux J., Andrade L.E.C., Carballo O.G., Conrad K., Francescantonio P.L.C., Fritzler M.J., Herold M., Klotz W., de Melo Cruvinel W., Mimori T., Satoh M., Musset L., Chan E.K.L. How to report the antinuclear antibodies (anti-cell antibodies) test on HEp-2 cells: guidelines from the ICAP initiative. *Immunol. Res.*, 2021, Vol. 69, no. 6, pp. 594-608.

---

**Авторы:**

*Александрова Н.В.* — к.м.н., старший научный сотрудник, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», г. Волгоград, Россия

*Зборовская И.А.* — д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», г. Волгоград, Россия

**Authors:**

*Aleksandrova N.V.*, PhD (Medicine), Senior Research Associate, A. Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd, Russian Federation

*Zborovskaya I.A.*, PhD, MD (Medicine), Professor, Director, A. Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd, Russian Federation

**Александров А.В.** — д.м.н., доцент, заведующий лабораторией функциональных методов исследования, ультразвуковой диагностики и восстановительной терапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», г. Волгоград, Россия

**Aleksandrov A.V.**, PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Head, Laboratory of Functional Research Methods, Ultrasound Diagnostics and Rehabilitation Therapy, A. Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd, Russian Federation

**Коренская Е.Г.** — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Волгоград, Россия

**Korenskaya E.G.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

**Емельянов Н.И.** — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Волгоград, Россия

**Emelyanov N.I.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

---

Поступила 19.07.2024  
Принята к печати 06.08.2024

Received 19.07.2024  
Accepted 06.08.2024

## ТОЧЕЧНЫЕ МУТАЦИИ В МИТОХОНДРИАЛЬНОМ ГЕНОМЕ СКЕЛЕТНОЙ МУСКУЛАТУРЫ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРИТАМИ

Гончаров А.Г.<sup>1</sup>, Джигкаев А.Х.<sup>1,2</sup>, Лобанова В.В.<sup>1</sup>, Козенков И.И.<sup>1</sup>,  
Хайбулин Э.В.<sup>1</sup>, Попадьян К.Ю.<sup>1</sup>, Гунбин К.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «Федеральный центр высоких медицинских технологий» Министерства здравоохранения РФ,  
г. Калининград, Россия

**Резюме.** Остеоартриты (ОА) относятся к наиболее распространенным заболеваниям костно-мышечной системы сопровождающимся высоким уровнем инвалидизации. В патогенезе этих возраст-ассоциированных заболеваний среди ведущих факторов выделяют взаимосвязанные между собой процессы «воспалительного старения» и митохондриальной дисфункции, которые приводят к развитию хронического воспаления и деградации всех компонентов сустава. В статье приведены результаты оценки уровня точечных мутаций в митохондриальном геноме околоуставной мышечной ткани у пациентов с первичным (экспериментальная группа) и посттравматическими (контрольная группа) ОА. В исследовании приняло участие 67 добровольцев в возрасте старше 53 лет с основным диагнозом «посттравматический или первичный гонартроз / коксартроз 3-й стадии». Диагноз ставился на основании анамнеза, жалоб, клинической картины и данных рентгенологического обследования. Материалом для исследования были образцы мышечной ткани объемом от 80 до 100 кубических миллиметров, полученные при выполнении операции по эндопротезированию коленного или тазобедренного суставов. Для выделения, обогащения и очистки было адаптировано несколько методик, которые позволили получать из биопсийного материала до 500 нг митохондриальной ДНК (мтДНК). Подготовленные библиотеки мтДНК проходили секвенирование на NGS-платформе. Биоинформатический анализ проводился с использованием программ: MitoHPC (для выявления редких однонуклеотидных мутаций мтДНК), MitoSAlt (для выявления редких делеций на уровне мтДНК) и Splice-Break2 (для выявления редких делеций на уровне РНК-транскриптов мтДНК). Обнаружены точечные мутации A189G (аденин в гуанин в позиции 189) и T408A (тимин в аденин в позиции 408). В контрольной группе у 7 пациентов обнаружена мутация A189G и у 8 волонтеров T408A (у 6 из 9 человек выявлены обе мутации). В экспериментальной группе мутация A189G найдена у 43 из 58 пациентов, T408A – у 35 добровольцев. В этой группе у волонтеров обе мутации отмечены у 19 испытуемых. Уровень частоты

### Адрес для переписки:

Гончаров Андрей Геннадьевич  
ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет  
имени Иммануила Канта»  
236010, Россия, г. Калининград, пр. Победы, 189, кв. 15.  
Тел.: 8 (911) 865-20-66.  
E-mail: agoncharov59@mail.ru

### Address for correspondence:

Andrey G. Goncharov  
Immanuel Kant Baltic Federal University  
189 Pobedy Ave, Apt 15  
Kaliningrad  
236010 Russian Federation  
Phone: +7 (911) 865-20-66.  
E-mail: agoncharov59@mail.ru

### Образец цитирования:

А.Г. Гончаров, А.Х. Джигкаев, В.В. Лобанова,  
И.И. Козенков, Э.В. Хайбулин, К.Ю. Попадьян,  
К.В. Гунбин «Точечные мутации в митохондриальном  
геноме скелетной мускулатуры у больных  
остеоартритами» // Российский иммунологический  
журнал, 2025. Т. 28, № 2. С. 263–270.  
doi: 10.46235/1028-7221-17012-PMI

© Гончаров А.Г. и соавт., 2025  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### For citation:

A.G. Goncharov, A.Kh. Dzhigkaev, V.V. Lobanova,  
I.I. Kozenkov, E.V. Khaibulin, K.Yu. Popadin, K.V. Gunbin  
“Point mutations in the mitochondrial genome of skeletal  
muscle in patients with osteoarthritis”, Russian Journal  
of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskiy Zhurnal, 2025,  
Vol. 28, no. 2, pp. 263–270.  
doi: 10.46235/1028-7221-17012-PMI

© Goncharov A.G. et al., 2025  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License  
DOI: 10.46235/1028-7221-17012-PMI

мутаций, выраженный в частоте аллелей (VAF), в экспериментальной группе достоверно превышал показатели контрольной группы. В экспериментальной группе, в отличие от контрольной, установлена достоверная коррелятивная связь между наличием повышенного уровня мутаций в митохондриальном геноме и рядом клинико-лабораторных показателей добровольцев. Описанные в работе мутации в митохондриальном геноме околосуставной мышечной ткани, по-видимому, связаны как с процессами старения, так и с непосредственным развитием возраст-ассоциированной патологии — остеоартрита. Выявленные у наших пациентов из экспериментальной группы повышенные уровни мутаций в позициях 189 и 408 регуляторной области митохондриального генома, по-видимому, связаны как с повышенным уровнем мутаций, характерным для патологического старения, так и, возможно, с генотоксическим влиянием повышенных доз нестероидных противовоспалительных средств на митохондриальный геном.

*Ключевые слова: остеоартриты, воспаление, старение, митохондрии, мутации, мышцы*

## POINT MUTATIONS IN THE MITOCHONDRIAL GENOME OF SKELETAL MUSCLE IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS

Goncharov A.G.<sup>a</sup>, Dzhigkaev A.Kh.<sup>a,b</sup>, Lobanova V.V.<sup>a</sup>, Kozenkov I.I.<sup>a</sup>, Khaibulin E.V.<sup>a</sup>, Popadin K.Yu.<sup>a</sup>, Gunbin K.V.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

<sup>b</sup> Federal Center for High Medical Technologies, Kaliningrad, Russian Federation

**Abstract.** Osteoarthritis (OA) is one of the most common diseases of the musculoskeletal system, accomplished by a high level of disability. The leading pathogenetic factors of these age-associated diseases include the interrelated processes of “inflammatory aging” and mitochondrial dysfunction, which lead to the development of chronic inflammation and degradation of different joint tissues. The present article contains results about point mutations in mitochondrial genome of peri-articular muscular tissues in the patients with primary OA (experimental group) and post-traumatic osteoarthritis (control group). The study involved 67 volunteers over 53 years old with basic diagnosis of post-traumatic or primary gonarthrosis / coxarthrosis stage 3. Clinical diagnosis was made on the basis of medical history, complaints, clinical and X-ray examination data. The material for the study included the samples of muscles (80 to 100 mm<sup>3</sup>) obtained at knee or hip replacement surgery. Several techniques have been adapted for isolation, enrichment and purification of nucleic acids, thus allowing to obtain up to 500 ng of mitochondrial DNA (mtDNA) from the biopsies. The prepared mtDNA libraries were sequenced at NGS platform. Bioinformatic analysis was carried out using the following programs: MitoHPC (to detect rare single-nucleotide mutations of mtDNA), MitoSAlt (to detect rare deletions at the mtDNA level) and Splice-Break2 (to detect rare deletions at the level of mtDNA RNA transcripts). Common point mutations A189G (adenine to guanine at position 189) and T408A (thymine to adenine at position 408) were detected. In the control group, the A189G mutation was revealed in 7 patients and T408A mutation was found in 8 volunteers (both mutations were detected in 6 out of 9 persons). In experimental group, the A189G mutation was found in 43 of 58 patients, T408A — in 35 volunteers. In this group of volunteers, both mutations were registered in 19 subjects. The level of mutation frequency, expressed as allele frequency (VAF) in the experimental group significantly exceeded that of the control group. Moreover, in experimental group, unlike control group, a significant correlative relationship was established between the presence of an increased level of mutations in the mitochondrial genome, and a number of clinical and laboratory parameters in volunteers. The described mutations in the mitochondrial genome of periarticular muscle tissue seem to be associated both with aging process and with the direct development of age-associated pathology, i.e., osteoarthritis. The increased levels of mutations in positions 189 and 408 of the regulatory region of mitochondrial genes detected in our patients are apparently associated with both increased level of mutations typical of pathological aging and, possibly, with genotoxic effects of high-dose therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs on mitochondrial genome.

*Keywords: osteoarthritis, inflammation, aging, mitochondria, mutations, muscles*



Исследование выполнено за счет средств гранта Российского научного фонда (проект № 21-75-20145).

Работа выполнена на базе образовательно-научного кластера «Институт медицины и наук о жизни» ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Минобрнауки России, Калининград, Россия.

## Введение

Остеоартриты (ОА) являются наиболее распространенной формой артритов в мире. По разным оценкам в мире ими страдают от 3 до 20 процентов населения, и в перспективе заболеваемость будет только возрастать [2]. Особую социальную значимость этой группе заболеваний придает не только частота встречаемости, но и высокий уровень инвалидизации пациентов. Основной удельный вес в структуре ОА занимают первичные остеоартриты. В патогенезе этих возраст-ассоциированных заболеваний среди ведущих факторов выделяют взаимосвязанные между собой процессы «воспалительного старения» и митохондриальной дисфункции, которые приводят к развитию хронического воспаления и дегенерации всех компонентов сустава [1]. Роль митохондриальной гетероплазмии и связанными с ней нарушениями процессов митофагии в развитии хронического воспаления суставов в настоящее время не вызывает сомнения [6]. В воспаление при ОА вовлекаются не только хрящевая ткань, но и все компоненты сустава: связки, субхондральная кость, мениски, синовиальная оболочка, суставная капсула и околосуставные мышцы. Оценить наличие митохондриальных мутаций в основных компонентах сустава достаточно проблематично, например, в суставном хряще хондроциты составляют всего один процент от общей массы хряща. Поэтому изучение вовлеченной в патологический процесс околосуставной мышечной ткани, богатой митохондриями, представляется логичным. Кроме того, поскольку мышцы скелетной мускулатуры являются постмитотическими тканями, для которых характерна низкая скорость обновления митохондрий, ее исследование у лиц пожилого возраста позволит расширить представления о механизмах старения.

**Цель** — изучить уровень точечных мутаций в митохондриальном геноме околосуставной мышечной ткани у пациентов с первичным и посттравматическими ОА.

## Материалы и методы

Материалом для исследования были образцы мышечной ткани объемом от 80 до 100 кубиче-

ских миллиметров, полученные при выполнении операции по эндопротезированию коленного или тазобедренного суставов. Получение биоптатов такого объема безопасно, не наносит вреда здоровью пациента и не сказывается на дальнейшем процессе восстановления прооперированного больного. Забор биопсийного материала проводился в отделении травматологии и ортопедии ФГБУ «Центр высоких медицинских технологий» МЗ РФ (п. Родники, Калининградская обл.). Все добровольцы перед операцией дали Информированное согласие на участие в научной работе, которая проводилась в строгом соответствии с Международными биоэтическими нормами и правилами. На исследование получены положительные заключения независимого этического комитета ФГАОУ ВО БФУ им. И. Канта и этического комитета ФГБУ «ФЦВМТ» МЗ РФ.

### Контингент обследованных

В соответствии с рекомендациями поиска митохондриальных мутаций, ассоциированных со старением, из всех обследованных были включены добровольцы в возрасте моложе 53 лет [8, 15]. Всего в исследовании приняло участие 67 добровольцев. Средний возраст составил  $68,09 \pm 6,44$  года. Распределение по полу: женщины — 40, мужчины — 17. У всех добровольцев при поступлении в клинику основной диагноз «гонартроз/коксартроз 3-й стадии». С учетом патогенеза заболевания пациенты были распределены на две группы: посттравматический ОА (9 человек, контрольная группа) и первичный ОА (58 человек, экспериментальная группа). Диагноз ставился на основании анамнеза, жалоб, клинической картины и данных рентгенологического обследования. Средний возраст в контрольной и экспериментальной группах составил  $64,78 \pm 5,83$  и  $68,74 \pm 6,41$  года соответственно. В анамнезе испытуемые указали стаж заболевания от 5 до 10 лет. Со слов добровольцев, в этот период с целью купирования болевого синдрома, по назначению терапевта они регулярно принимали различные нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Наиболее часто принимались препараты: индометацин, кетопрофен, ибупрофен, диклофенак, нимесулид. В отдельных случаях пациенты самостоятельно превышали рекомендованную максимальную терапевтическую дозу НПВС и длительность курсового приема. Наиболее типичной сопутствующей патологией у наших добровольцев была гипертоническая болезнь 2-й стадии 2-3-й степени риска, хронический гастрит в стадии ремиссии.

### Методы исследования

Все добровольцы проходили измерение роста, веса, силы мышц, артериального давления. Перед операцией оценивались результаты биохимического и общего анализов крови. У всех

пациентов дополнительно были рассчитаны лейкоцитарные индексы. Выделение и очистка мтДНК проводилась на следующий день после получения биопсийного материала в Центре геномных исследований БФУ им. И. Канта. Для выделения, обогащения и очистки было адаптировано несколько методик [3], которые позволили получать из биопсийного материала до 500 нг мтДНК. Степень чистоты мтДНК от примесей проверялась методом ПЦР-скрининга по участку гена бета-актина и Alu-повторам в человеческом геноме. Для нормировки количества геномного материала была разработана методика количественной оценки копийности мтДНК. Подготовленные библиотеки проходили секвенирование на NGS-платформе в «Курчатовском геномном центре» НИЦ «Курчатовский институт». Биоинформатический анализ проводился с использованием программ: MitoHPC (для выявления редких однонуклеотидных мутаций мтДНК), MitoSalt (для выявления редких делеций на уровне мтДНК) и Splice-Break2 (для выявления редких делеций на уровне РНК-транскриптов мтДНК) [4, 5, 9]. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). Показатели с распределением, отличным от нормального, описывались с помощью значений медианы, а также 1-го и 3-го квартилей ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ ). Статистическую обработку клиничко-лабораторных данных проводили с помощью собственного программного кода, написанного на языке программирования Python, используя библиотеки Pandas и SciPy. Мы провели рандомизацию, сравнивая клинические данные конкретной группы пациентов, например, пациентов с обнаруженной мутацией в 189 позиции мтДНК, с 10 000 тысячами случайных выборок такого же размера из совокупности всех 67 анализируемых пациентов. Таким образом, мы получили вероятности того, что значения в какой-либо клинической группе выше или ниже значений в общей выборке. Мы считали сравнения статистически значимыми, только если в пяти и меньше процентах случаев значения в группе были меньше или больше относительно общей выборки. Статистическое различие по частоте мутаций между пациентами с первичным диагнозом и пациентами с травматическим ОА мы оценивали с помощью t-критерия Уэлча.

## Результаты и обсуждение

Более 90% наших волонтеров имели избыточную массу тела. Индекс массы тела (ИМТ) в группе составил  $32,66 \pm 2,54$  ед. У части пациен-

тов в возрасте старше 60 лет (23,95% женщин и 7,4% мужчин) выявлены существенно низкие значения мышечной силы (менее 24 кг для мужчин и 17 кг для женщин). При поступлении в клинику у четверти пациентов зарегистрировано повышенное артериальное давление, превышающее референсные значения на 7-10%. В исследованной группе отклонения отдельных показателей половозрастной нормы были не критичны. Поэтому мы предприняли попытку оценить так называемые «новые маркеры» системного воспаления, которые по существу являются индексами, то есть расчетными показателями системного воспаления: индекс системного воспалительного ответа (SIRI), индекс системного воспаления (SII), совокупный системный индекс воспаления (AISI), индекс иммунореактивности (IR); гематологические маркеры: лейкоцитарный индекс интоксикации (уЛИИ) по В.К. Островскому и индекс аллергизации (ИА). В описываемой группе SIRI и AISI у двух третей пациентов существенно превышал нормативные значения. SII у основной массы испытуемых его значение было в пределах нормы или ниже, однако у более чем 30% этот показатель превышал рекомендуемые значения. Рассчитанные значения уЛИИ продемонстрировали, что практически у всех добровольцев имеется легкая или средняя степень интоксикации, а у 9 волонтеров – тяжелая. Уровень креатинина в сыворотке крови у наших добровольцев находился в пределах или незначительно выше половозрастной нормы, однако у части пациентов (9 человек) он был существенно ниже рекомендуемых значений. У 15-18% испытуемых отмечено повышенное содержание в сыворотке общего билирубина и холестерина, аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ). У 10 пациентов отмечен повышенный уровень глюкозы в крови, достигающий значений 10,0-12,5 ммоль/л. В целом лабораторные показатели у пациентов из контрольной группы в большей степени соответствовали рекомендуемым референсным значениям по сравнению с добровольцами из основной группы. При проведении анализа секвенирования мтДНК на NGS-платформе у всех испытуемых выявлено наличие мутаций в некодирующей (регуляторной) части митохондриального генома. Наиболее часто встречаемыми у пациентов были обнаружены точечные мутации A189G (замещение аденина на гуанин в позиции 189) и T408A (замещение тимина на аденин в позиции 408). В контрольной группе у 7 пациентов обнаружена мутация A189G и у 8 волонтеров – T408A (у 6 из 9 человек выявлены обе мутации). В экспериментальной группе мутация

A189G найдена у 43 из 58 пациентов, T408A — у 35 добровольцев. В этой группе у волонтеров обе мутации отмечены у 19 испытуемых. Полученные данные по наличию мутаций в указанных позициях в мышечной ткани, а также их накоплению по мере увеличения возраста согласуются с данными описанными в литературе [9, 15]. Однако проведенный нами анализ выявил существенные различия в частотах мутаций в экспериментальной и контрольной группах. Этот показатель, выраженный в частоте аллелей (VAF), у больных с посттравматическим ОА (контрольная группа) в среднем составлял для A189G —  $0,104 \pm 0,048$ , а для T408A —  $0,048 \pm 0,016$ . В основной группе эти показатели составили  $0,225 \pm 0,131$  и  $0,088 \pm 0,036$  соответственно. t-критерий Уэлча подтвердил значимость различий между группами (p-value для A189G —  $2.98e-04$ , для T408A —  $1.09e-04$ ). Таким образом, средняя частота мутаций в экспериментальной группе в 2,16 и 1,83 раза, соответственно, превышала показатели, наблюдаемые в контрольной группе. Митохондриальная мутация A189G наблюдается преимущественно в постмитотических соматических тканях человека (мышечной и нервной тканях [11], а именно в наибольшей степени в скелетной мускулатуре, кроме того, она обнаруживается и в костной ткани [10]). Эта мутация не проявляется как герминальная, т. е. не передается от матери к потомству, что указывает на ее потенциальную вредность для развития яйцеклетки или эмбриона. Однако интересно, что эта мутация часто возникает *de novo* и, клонируясь, подвергается положительному отбору, увеличиваясь в частоте, в вышеописанных тканях каждого человека [11]. В скелетной мускулатуре, мутация может быть связана с измененной, в связи с физиологическими требованиями мышечной ткани, скоростью репликации митохондриального генома [11]. 408-я позиция митохондриального генома, так же как и 189-я, находится в некодирующей регуляторной части митохондриального генома. Этот участок является частью функциональных элементов, необходимых для регуляции репликации мтДНК. Митохондриальная мутация T408A связана с пониженной копийностью мтДНК в клетке [14] и тем самым, возможно, объясняет пониженную скорость репликации митохондриального генома. Выявленные нами повышенные уровни мутаций в 189-й и 408-й позициях регуляторной части митохондриального генома у наших пациентов свидетельствуют о появлении в клетке двух или большего числа вариантов митохондриального генома (митохондриальная гетероплазмия). При этом для фенотипического проявления вариантов имеет значение уровень

гетероплазмии, т. е. количественное содержание мутантных копий мтДНК. Т. е. сами по себе выявленные митохондриальные мутации могут не влиять на общую функциональность митохондрий, и подобные изменения являются физиологическими и естественными проявлениями процессов нормального старения. У одних индивидуумов процесс идет медленнее, у других быстрее. Более высокие темпы накопления мутаций, сопровождаемые дополнительно неблагоприятными факторами внешней среды (хронический эмоциональный стресс, инфекции, интоксикации, травмы, несбалансированное питание), в итоге приводят к так называемому патологическому старению. Когда уровень гетероплазмии превышает пороговый уровень, мутации могут проявляться на уровне функционирования клеток и, соответственно, тканей. Эффект этого проявления выражается прежде всего в нарушении главной функции митохондрий, синтезе аденозинтрифосфата (АТФ). Т. е. количество мутантной мтДНК определяет уровень снижения функции окислительного фосфорилирования (OXPHOS) и начала проявления патогенного варианта, причем этот порог может быть разным для разных мутаций. Этот процесс сопровождается нарушением баланса между выработкой побочных продуктов окислительного фосфорилирования (OXPHOS), а именно активных форм кислорода (АФК), и их разрушением, что в свою очередь приводит к активации продукции провоспалительных интерлейкинов-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) и 18 (IL-18) [1]. Накопление повышенного уровня точечных мутаций также приводит и к нарушению процессов митофагии, что только усугубляет митохондриальную дисфункцию [7, 12]. Кроме того, в нашем случае длительный прием нашими волонтерами для купирования воспалительного и болевого синдрома нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) может оказывать генотоксическое влияние на геном митохондрий. В литературе описана индукция высокими дозами НПВС митохондриальной токсичности, проявляющаяся ингибированием OXPHOS, внутримитохондриальным накоплением АФК, нарушающим экспрессию и вызывающим повреждение мтДНК, а также нарушением процессов митофагии [7, 13]. Полученные результаты по наличию большого числа мутаций в регуляторном регионе мтДНК мы сопоставили с клинико-лабораторными показателями у наших пациентов. В ходе исследования в экспериментальной группе, в отличие от контрольной, установлена достоверная корреляционная связь между наличием повышенного уровня мутаций в митохондриальном геноме и рядом клинических показателей добровольцев,



а именно: уровнем лейкоцитов в периферической крови, скоростью оседания эритроцитов (СОЭ), уровнем креатинина и аланинтрансфераз (АЛТ), значениями универсального лейкоцитарного индекса интоксикации (уЛИИ). Как отмечено выше, основным заболеванием всех наших добровольцев является воспалительное заболевание коленных или тазобедренных суставов – гоноартроз/коксартроз 3-й степени. Для снижения воспалительного процесса и болевого синдрома в течение нескольких лет перед операцией они получали противовоспалительную терапию (в первую очередь нестероидными противовоспалительными препаратами). Это необходимо учитывать при трактовке коррелятивных связей между наличием мутаций с клинико-лабораторными результатами. Все испытуемые из экспериментальной группы были разбиты на когорты в зависимости от выявленного повышенного уровня мутаций в позициях 189 и 408, а также группа с высоким уровнем мутации в обеих позициях. Уровень лейкоцитов в периферической крови и СОЭ являются важнейшими показателями, отражающими интенсивность воспалительных процессов. В нашем исследовании показано, что у лиц с мутацией A189G уровень лейкоцитов повышен, а у волонтеров с мутацией T408A – снижен. Причем у добровольцев, имеющих мутации в обеих позициях, СОЭ существенно повышена. По-видимому, такие эффекты связаны с различным уровнем воспалительных явлений в суставе и, соответственно, различной длительностью и интенсивностью (дозировкой) получения противовоспалительных лекарственных средств. Особо интересные результаты получены по содержанию креатинина, поскольку он является побочным продуктом мышечного метаболизма. Этот продукт распада креатин-фосфата из мышц и белкового обмена выводится почками в неизменном виде. В первую очередь, его уровень характеризует уровень почечной фильтрации, и его повышенные значения указывают на целый ряд патологий, в первую очередь, связанных с почками. С другой стороны, этот метаболит образуется в мышечной ткани, и его снижение в сыворотке крови может свидетельствовать о дистрофических изменениях в мышечной ткани, характерных для лиц старческого возраста. В целом во всей экспериментальной группе этот показатель находился в границах половозрастной нормы, однако у лиц, имеющих мутацию T408A, его значения снижены. Аланинаминотрансфераза (АЛТ) – это фермент, который в основном содержится в клетках печени, а при их разрушении в больших количествах попадает в кровоток. Так же как в случае с креатинином, у

добровольцев, имеющих мутацию в позиции 408, отмечается снижение его уровня по сравнению с остальной группой. В специальной литературе такое снижение трактуется как признак фиброзных изменений печеночной ткани. Возможно, это связано с длительным приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, одним из побочных эффектов которых является гепатотоксическое действие. Нормальные значения лейкоцитарного индекса интоксикации (уЛИИ), рассчитанного в модификации по В.К. Островскому, находятся в промежутке от 1,0 до 1,6 ед. Практически у всех пациентов исследуемой группы, имеющих изменения в позициях 189 и 408 мтДНК (82,2%), отмечена легкая или средняя степень интоксикации, а у 13,6% – тяжелая. В контрольной группе нам не удалось выявить коррелятивной связи между уровнем частоты аллелей (VAF) и клинико-лабораторными показателями. Возможно, это связано с менее длительным стажем заболевания, отличиями в патогенезе посттравматического и первичного остеоартрита и относительно небольшим количеством пациентов в группе.

## Заключение

Описанные в работе мутации в митохондриальном геноме околосуставной мышечной ткани, по-видимому, связаны как с процессами старения, так и с непосредственным развитием возраст-ассоциированной патологии – остеоартрита. В настоящий момент не представляется возможным выделить, насколько развитие, течение и тяжесть заболевания связаны с естественными (в течение жизни) изменениями митохондрий. Выявленные у наших пациентов из экспериментальной группы повышенные уровни мутаций в позициях 189 и 408 регуляторной области митохондриального генома, превышающие эти показатели в контрольной группе, связаны как с повышенным уровнем мутаций, характерным для патологического старения, так и, возможно, с генотоксическим влиянием повышенных доз НПВС на митохондрии. Изменения в клинико-лабораторных данных у добровольцев также, возможно, связаны с нарушениями в системе ОХРНOS и побочными эффектами НПВС. В дальнейшем требуется расширение спектра лабораторных, в первую очередь биохимических исследований, для установления более явных корреляционных связей между митохондриальной дисфункцией и метаболическими процессами в клетках и тканях.



## Список литературы / References

1. Зоткин Е.Г., Дыдыкина И.С., Лиля А.М. Воспалительная теория старения, возраст-ассоциированные заболевания и остеоартрит // ПМЖ, 2020. № 7. С. 33-38. [Zotkin E.G., Dydykina I.S., Lila A.M. Inflammatory theory of aging, age-related diseases and osteoarthritis. *RMZh = Russian Medical Journal*, 2020, no. 7, pp. 33-38. (In Russ.)]
2. Середа А.П., Кочиш А.А., Черный А.А., Антипов А.П., Алиев А.Г., Вебер Е.В., Воронцова Т.Н., Божкова С.А., Шубняков И.И., Тихилов Р.М. Эпидемиология эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов и перипротезной инфекции в Российской Федерации // Травматология и ортопедия России, 2021. Т. 27, № 3. С. 84-93. [Sereda A.P., Kochish A.A., Cherny A.A., Antipov A.P., Aliev A.G., Veber E.V., Vorontsova T.N., Bozhkova S.A., Shubnyakov I.I., Tikhilov R.M. Epidemiology of Hip And Knee Arthroplasty and Periprosthetic Joint Infection in Russian Federation. *Travmatologiya i ortopediya Rossii = Traumatology and Orthopedics of Russia*, 2021, Vol. 27, no. 3, pp. 84-93. (In Russ.)]
3. Arbeithuber B., Hester J., Cremona M.A., Stoler N., Zaidi A., Higgins B., Anthony K., Chiaromonte F., Diaz F.J., Makova K.D. Age-related accumulation of *de novo* mitochondrial mutations in mammalian oocytes and somatic tissues. *PLoS Biol.*, 2020, Vol. 18, no. 7, e3000745. doi: 10.1371/journal.pbio.3000745.
4. Basu S., Xie X., Uhler J.P., Hedberg-Oldfors C., Milenkovic D., Baris O.R., Kimoloi S., Matic S., Stewart J.B., Larsson N.G., Wiesner R.J., Oldfors A., Gustafsson C.M., Falkenberg M., Larsson E. Accurate mapping of mitochondrial DNA deletions and duplications using deep sequencing. *PLoS Genet.*, 2020, Vol. 16, no. 12, e1009242. doi: 10.1371/journal.pgen.1009242.
5. Battle S.L., Puiu D.; TOPMed mtDNA Working Group; Verlouw J., Broer L., Boerwinkle E., Taylor K.D., Rotter J.I., Rich S.S., Grove M.L., Pankratz N., Fetterman J.L., Liu C., Arking D.E. A bioinformatics pipeline for estimating mitochondrial DNA copy number and heteroplasmy levels from whole genome sequencing data. *NAR Genom. Bioinform.*, 2022, Vol. 4, no. 2, lqac034. doi: 10.1093/nargab/lqac034.
6. Cao H., Zhou X., Xu B., Hu H., Guo J., Wang M., Li N., Jun Z. Advances in the study of mitophagy in osteoarthritis. *J. Zhejiang Univ. Sci. B*, 2024, Vol. 25, no. 3, pp. 197-211.
7. Debsharma S., Pramanik S., Bindu S., Mazumder S., Das T., Pal U., Saha D., De R., Nag S., Banerjee C., Chandra Maiti N., Ghosh Z., Bandyopadhyay U. NSAID targets SIRT3 to trigger mitochondrial dysfunction and gastric cancer cell death. *iScience*, 2024, Vol. 27, no. 4, 109384. doi: 10.1016/j.isci.2024.109384.
8. Del Bo R., Bordoni A., Martinelli Boneschi F., Crimi M., Sciacco M., Bresolin N., Scarlato G., Comi G.P. Evidence and age-related distribution of mtDNA D-loop point mutations in skeletal muscle from healthy subjects and mitochondrial patients. *J. Neurol. Sci.*, 2002, Vol. 202, no. 1-2, pp. 85-91.
9. Hjeltn B.E., Rollins B., Morgan L., Sequeira A., Mamdani F., Pereira F., Damas J., Webb M.G., Weber M.D., Schatzberg A.F., Barchas J.D., Lee F.S., Akil H., Watson S.J., Myers R.M., Chao E.C., Kimonis V., Thompson P.M., Bunney W.E., Vawter M.P. Splice-Break: exploiting an RNA-seq splice junction algorithm to discover mitochondrial DNA deletion breakpoints and analyses of psychiatric disorders. *Nucleic Acids Res.*, 2019, Vol. 47, no. 10, e59. doi: 10.1093/nar/gkz164.
10. Lacan M., Thèves C., Amory S., Keyser C., Crubézy E., Salles J.P., Ludes B., Telmon N. Detection of the A189G mtDNA heteroplasmic mutation in relation to age in modern and ancient bones. *Int. J. Legal Med.*, 2009, Vol. 123, no. 2, pp. 161-167.
11. Li M., Schröder R., Ni S., Madea B., Stoneking M. Extensive tissue-related and allele-related mtDNA heteroplasmy suggests positive selection for somatic mutations. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2015, Vol. 112, no. 8, pp. 2491-2496.
12. Mazumder S., Bindu S., De R., Debsharma S., Pramanik S., Bandyopadhyay U. Emerging role of mitochondrial DAMPs, aberrant mitochondrial dynamics and anomalous mitophagy in gut mucosal pathogenesis. *Life Sci.*, 2022, Vol. 305, 120753. doi: 10.1016/j.lfs.2022.120753.
13. Mazumder S., De R., Sarkar S., Siddiqui A.A., Saha S.J., Banerjee C., Iqbal M.S., Nag S., Debsharma S., Bandyopadhyay U. Selective scavenging of intra-mitochondrial superoxide corrects diclofenac-induced mitochondrial dysfunction and gastric injury: A novel gastroprotective mechanism independent of gastric acid suppression. *Biochem. Pharmacol.*, 2016, Vol. 121, pp. 33-51.
14. Wachsmuth M., Hübner A., Li M., Madea B., Stoneking M. Age-related and heteroplasmy-related variation in human mtDNA copy number. *PLoS Genet.*, 2016, Vol. 12, no. 3, e1005939. doi: 10.1371/journal.pgen.1005939.
15. Wang Y., Michikawa Y., Mallidis C., Bai Y., Woodhouse L., Yarasheski K.E., Miller C.A., Askanas V., Engel W.K., Bhasin S., Attardi G. Muscle-specific mutations accumulate with aging in critical human mtDNA control sites for replication. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2001, Vol. 98, no. 7, pp. 4022-4027.

---

### Авторы:

**Гончаров А.Г.** — к.м.н., старший научный сотрудник  
Центра иммунологии и клеточных биотехнологий  
ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет  
имени Иммануила Канта», г. Калининград, Россия

### Authors:

**Goncharov A.G.**, PhD (Medicine), Senior Research Associate,  
Center for Immunology and Cellular Biotechnologies,  
Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad,  
Russian Federation

**Джигкаев А.Х.** — к.м.н., заведующий отделением травматологии и ортопедии ФГБУ «Федеральный центр высоких медицинских технологий» Министерства здравоохранения РФ; доцент кафедры хирургических дисциплин Высшей школы медицины ОНК «Институт медицины и наук о жизни» ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград, Россия

**Лобанова В.В.** — младший научный сотрудник Центра геномных исследований ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград, Россия

**Козенков И.И.** — младший научный сотрудник Центра геномных исследований ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград, Россия

**Хайбулин Э.В.** — младший научный сотрудник Центра геномных исследований ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград, Россия

**Попадьин К.Ю.** — к.б.н., старший научный сотрудник Центра геномных исследований ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград, Россия

**Гунбин К.В.** — к.б.н., старший научный сотрудник Центра геномных исследований ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград, Россия

**Dzhigkaev A.Kh.**, PhD (Medicine), Head, Department of Traumatology and Orthopedics, Federal Center for High Medical Technologies; Associate Professor, Department of Surgical Disciplines of the Higher School of Medicine, Institute of Medicine and Life Sciences, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

**Lobanova V.V.**, Junior Research Associate, Center for Genomic Research, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

**Kozenkov I.I.**, Junior Research Associate, Center for Genomic Research, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

**Khaibulin E.V.**, Junior Research Associate, Center for Genomic Research, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

**Popadin K.Yu.**, PhD (Biology), Senior Research Associate, Center for Genomic Research, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

**Gunbin K.V.**, PhD (Biology), Senior Research Associate, Center for Genomic Research, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

Поступила 08.07.2024  
Принята к печати 06.08.2024

Received 08.07.2024  
Accepted 06.08.2024

## ВЛИЯНИЕ ИНФЕКЦИИ *HELICOBACTER PYLORI* НА МИНЕРАЛЬНУЮ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Александров А.В.<sup>1,2</sup>, Шилова Л.Н.<sup>1,2</sup>, Александров В.А.<sup>1,2</sup>,  
Красильников А.Н.<sup>1</sup>, Емельянов Н.И.<sup>1</sup>, Алехина И.Ю.<sup>3</sup>,  
Александрова Н.В.<sup>2</sup>, Зборовская И.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Волгоград, Россия

<sup>2</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», г. Волгоград, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ставрополь, Россия

**Резюме.** Способность *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) к развитию и поддержанию хронического воспаления, стимуляции общего иммунного ответа, воздействию на метаболизм липидов в крови и резистентность к инсулину, а также негативному влиянию на минеральную плотность костной ткани (МПК) предполагает более пристальное рассмотрение связи между инфекцией *H. pylori* и вторичным остеопорозом (ОП) у пациентов с ревматоидным артритом (РА). Оценка особенностей влияния инфекции *H. pylori* на МПК по осевым опорным участкам скелета была выполнена у 85 женщин с РА (у 35 пациенток был диагностирован ОП). Образцы сыворотки крови больных РА были проанализированы на наличие антител класса IgG к *H. pylori* (анти-Нр-IgG) и суммарных антител к антигену CagA *H. pylori* (анти-CagA). При определении анти-Нр-IgG положительный результат был зафиксирован в 70,6% случаев, а у 34 пациентов с хронической инфекцией *H. pylori* также были обнаружены анти-CagA. В общей группе пациентов, инфицированных *H. pylori*, наблюдалось снижение МПК позвоночника на уровне L<sub>1-4</sub> (МПК<sub>L1-L4</sub>,  $p = 0,008$ ), но не суммарного показателя МПК бедра (МПК<sub>Total</sub>) ( $p = 0,06$ ). Проведенный дисперсионный анализ продемонстрировал существенное снижение как МПК<sub>L1-L4</sub> ( $p = 0,01$ ), так и отдельных параметров МПК, характеризующих состояние проксимального отдела бедренной кости (МПК шейки бедра, МПК<sub>Neck</sub>,  $p = 0,048$  и МПК в зоне Варда, МПК<sub>Wards</sub>,

### Адрес для переписки:

Александров Андрей Вячеславович  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт  
клинической и экспериментальной ревматологии  
имени А.Б. Зборовского»  
400138, Россия, г. Волгоград, ул. им. Землячки, 76.  
Тел.: 8 (8442) 78-90-98.  
E-mail: imlab@mail.ru

### Address for correspondence:

Andrey V. Aleksandrov  
A. Zborovskiy Research Institute of Clinical  
and Experimental Rheumatology  
76 Zemlyachka St  
Volgograd  
400138 Russian Federation  
Phone: +7 (8442) 78-90-98.  
E-mail: imlab@mail.ru

### Образец цитирования:

А.В. Александров, Л.Н. Шилова, В.А. Александров,  
А.Н. Красильников, Н.И. Емельянов, И.Ю. Алехина,  
Н.В. Александрова, И.А. Зборовская «Влияние инфекции  
*Helicobacter pylori* на минеральную плотность костной  
ткани у пациентов с ревматоидным артритом»  
// Российский иммунологический журнал, 2025. Т. 28,  
№ 2. С. 271-278.  
doi: 10.46235/1028-7221-17006-EOH

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

### For citation:

A.V. Aleksandrov, L.N. Shilova, V.A. Aleksandrov,  
A.N. Krasilnikov, N.I. Emelyanov, I.Yu. Alekhina,  
N.V. Aleksandrova, I.A. Zborovskaya "Effect of *Helicobacter  
pylori* infection on bone mineral density in patients with  
rheumatoid arthritis", Russian Journal of Immunology/  
Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2025, Vol. 28, no. 2,  
pp. 271-278.  
doi: 10.46235/1028-7221-17006-EOH

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

DOI: 10.46235/1028-7221-17006-EOH

$p = 0,02$ ) только в группе пациентов, положительных по анти-CagA. Среди больных РА с подтвержденным диагнозом «ОП» частота инфицирования *H. pylori* была значительно выше, чем в группе больных РА без остеопороза ( $\chi^2$ ,  $p = 0,021$ ), причем подавляющая часть пациенток с ОП была положительна и по анти-CagA (73,3%). У пациентов с достоверно высокими титрами анти-CagA ( $n = 16$ ) снижение МПК было наиболее выражено и отличалось от показателей МПК по осевым опорным участкам в группе лиц с низкими титрами данных антител (МПК<sub>L1-L4</sub>,  $p = 0,003$ ; МПК<sub>Neck</sub>,  $p = 0,011$ ; МПК<sub>Total</sub>,  $p = 0,049$ ).

Таким образом, инфицирование *H. pylori* штаммами, экспрессирующими CagA, можно рассматривать не только как фактор возникновения остеопении и остеопороза, но и, предположительно, как возможный фактор риска низкоэнергетических переломов у больных РА. Более того, по-видимому, именно высокие титры анти-CagA, а не просто факт установления хеликобактериоза или инфицирования штаммом, экспрессирующим CagA, способны предсказать у *H. pylori*-инфицированных пациентов с РА риск развития ОП. В целом, наличие хронической инфекции *H. pylori* сопровождается снижением МПК по основным опорным участкам скелета, а инфицирование *H. pylori* не следует игнорировать при лечении остеопоротических осложнений у пациентов с РА.

*Ключевые слова:* инфекция, минеральная плотность костной ткани, ревматоидный артрит, остеопороз, *Helicobacter pylori*, белок CagA

## EFFECT OF *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION ON BONE MINERAL DENSITY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Aleksandrov A.V.<sup>a,b</sup>, Shilova L.N.<sup>a,b</sup>, Aleksandrov V.A.<sup>a,b</sup>,  
Krasilnikov A.N.<sup>a</sup>, Emelyanov N.I.<sup>a</sup>, Alekhina I.Yu.<sup>c</sup>,  
Aleksandrova N.V.<sup>b</sup>, Zborovskaya I.A.<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

<sup>b</sup> A. Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd, Russian Federation

<sup>c</sup> Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

**Abstract.** The ability of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) to develop and maintain chronic inflammation, induce general immune response, to affect blood lipid metabolism and insulin resistance, and negative impact on bone mineral density (BMD) requires a closer look at the association between *H. pylori* infection and secondary osteoporosis (OP) in patients with rheumatoid arthritis (RA). The effects of *H. pylori* infection on BMD at the axial skeletal sites were assessed in 85 women with RA (35 patients were diagnosed with OP). Blood serum samples from RA patients were tested for the presence of IgG class antibodies to *H. pylori* (anti-Hp-IgG) and total antibodies to *H. pylori* CagA antigen (anti-CagA). When anti-Hp-IgG was determined, a positive result was recorded in 70.6% of cases. Anti-CagA was also detected in 34 patients with chronic *H. pylori* infection. In the total group of patients infected with *H. pylori*, there was a decrease in spinal BMD at the level of L<sub>1-4</sub> (BMD<sub>L1-L4</sub>,  $p = 0.008$ ), but not in total hip BMD (BMD<sub>Total</sub>) ( $p = 0.06$ ). The analysis of variance demonstrated a significant decrease in both BMD<sub>L1-L4</sub> ( $p = 0.01$ ) and individual BMD parameters of the proximal femur (BMD of the femoral neck, BMD<sub>Neck</sub>,  $p = 0.048$  and BMD in the Ward's zone, BMD<sub>Wards</sub>,  $p = 0.02$ ) detectable only among patients positive for anti-CagA. Among RA patients with a confirmed diagnosis of OP, the incidence of *H. pylori* infection was significantly higher than in the group of RA patients without osteoporosis ( $\chi^2$ ,  $p = 0.021$ ), and the major proportion of patients with OP were also positive for anti-CagA (73.3%). In patients with significantly high titers of anti-CagA ( $n = 16$ ), the decrease in BMD was most pronounced and differed from the BMD values for axial skeletal support sites in the group of patients with low titers of these antibodies (BMD<sub>L1-L4</sub>,  $p = 0.003$ ; BMD<sub>Neck</sub>,  $p = 0.011$ ; BMD<sub>Total</sub>,  $p = 0.049$ ). Infection with *H. pylori* strains expressing CagA may be considered not only as a risk factor of osteopenia and osteoporosis, but also as a



possible risk factor for low-energy fractures in RA patients. Moreover, it seems that the high anti-CagA titers may predict a risk of developing OP in *H. pylori*-infected patients with RA, rather than simple detection of helicobacteriosis or infection with a CagA-expressing strain. In summary, the presence of chronic *H. pylori* infection is accompanied by a decrease in BMD across axial skeletal support sites, and *H. pylori* infection should not be ignored in the treatment of osteoporotic complications in patients with RA.

*Keywords: infection, bone mineral density, rheumatoid arthritis, osteoporosis, Helicobacter pylori, CagA protein*

## Введение

Инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) широко встречается в разных этнических и расовых группах людей по всему миру. Хеликобактериоз относится к инфекции «медленного» типа, поражающей органы-мишени — желудок и двенадцатиперстную кишку [2], а также характеризуется как инфекция, тесно связанная с различными экстрагастроуденальными заболеваниями [9, 15]. Способность *H. pylori* к развитию и поддержанию хронического воспаления, стимуляции общего иммунного ответа (связанного с высвобождением системных провоспалительных цитокинов), воздействию на метаболизм липидов в крови и резистентность к инсулину, а также негативному влиянию на минеральную плотность костной ткани (МПК) предполагает более пристальное рассмотрение связи между инфекцией *H. pylori* и вторичным остеопорозом (ОП) при ревматических заболеваниях [14].

ОП является распространенным многофакторным заболеванием скелета и характеризуется снижением костной массы, дегенерацией микроstructures костной ткани и, как следствие, повышенным риском переломов преимущественно в позвоночнике, проксимальном отделе бедра и дистальном отделе предплечья [4, 5, 13]. В настоящее время ведется активный поиск новых серологических маркеров, способных выступать в качестве объективных индикаторов ОП у больных ревматическими заболеваниями, в том числе и ревматоидным артритом (РА) [8, 12].

Несколько крупномасштабных ретроспективных исследований показали повышенную распространенность ОП (по результатам денситометрии) у пациентов с хронической инфекцией *H. pylori* [15]. Однако ретроспективное поперечное исследование по изучению связи серопозитивности *H. pylori* и минеральной плотности костной ткани (МПК) с участием 2555 лиц в возрасте от 40 до 85 лет, проведенное в США, не выявило никаких различий среди большинства взрослых среднего и пожилого возраста, что поставило под сомнение участие *H. pylori* в качестве одного из ключевых факторов снижения общей МПК [11].

Ревматоидный артрит часто осложняется развитием вторичного ОП, вызываемого как по-

вышенной стимуляцией остеокластогенеза при аутоиммунной патологии, так и проводимой антиревматической медикаментозной терапией. Распространенность ОП у больных РА колеблется в пределах 30% (около 50% у женщин в постменопаузе) и сопровождается высоким риском переломов. Неоднозначные суждения о роли хронической инфекции *H. pylori* в возникновении, прогрессировании и особенностях клинических проявлений РА предполагают дальнейшие исследования в данном направлении.

**Цель исследования** — оценить особенности влияния инфекции *Helicobacter pylori* на минеральную плотность костной ткани по осевым опорным участкам скелета у пациентов с ревматоидным артритом.

## Материалы и методы

В исследование были включены 85 женщин с ревматоидным артритом. Средний возраст пациенток составил  $54,4 \pm 11,9$  года; средняя длительность заболевания —  $11,3 \pm 8,7$  года (48,2% с длительностью более 10 лет); 60% больных РА имели умеренную ( $3,2 < \text{DAS28} \leq 5,1$ ) активность заболевания; 67,1% были серопозитивны по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и 61,2% — по наличию ревматоидного фактора класса IgM (IgM-РФ). У 35 пациенток (41,2%) по амнестическим и клиническим данным с учетом результатов DEXA был диагностирован остеопороз.

Все образцы сыворотки крови больных РА были проанализированы (с использованием иммуноферментного метода) на наличие антител класса IgG к *Helicobacter pylori* (анти-Нр-IgG) (Euroimmun, Германия) и суммарных антител к антигену CagA *Helicobacter pylori* (анти-CagA) (АО «Вектор-Бест», Россия). Пороговые значения были определены на уровнях, рекомендованных в инструкциях производителей.

Минеральную плотность костной ткани (МПК) измеряли с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (LUNAR DPX, GE, США) по стандартной программе (проксимальный отдел бедренной кости и позвоночник на уровне L<sub>1-4</sub>). Диагностику остеопороза проводили в соответствии с рекомендациями Между-

народного общества клинической денситометрии и национальных руководств по Т-критерию у женщин в постменопаузе (в остальных случаях был использован Z-критерий).

Все статистические анализы проведены с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2011 и Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). При представлении данных описательной статистики использовали  $M \pm SD$  (среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение) и Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ ) (медиана и нижний/верхний квартиль) в зависимости от вида распределения переменных. Корреляции между показателями рассчитывали с помощью корреляционного теста Спирмена ( $r_s$ ). При межгрупповом сравнении были использованы T-test Стьюдента, U-тест Манна–Уитни, H-тест Краскела–Уоллиса (по обстоятельствам). Категориальные переменные представлены в процентах (%), а для сравнения пропорций между группами использовали критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Значение  $p < 0,05$  считалось статистически значимым.

## Результаты и обсуждение

Положительный результат при определении анти-Hp-IgG был зафиксирован у 60 больных РА (70,6%), а у 34 пациентов с хронической инфекцией *H. pylori* были обнаружены анти-CagA. Пациентки, инфицированные *H. pylori*, были значительно старше ( $55,6 \pm 10,6$  года), чем больные РА с отрицательным результатом определения анти-Hp-IgG ( $51,4 \pm 14,4$  года) ( $p > 0,05$ ), сопоставимы по длительности основного заболевания ( $p > 0,05$ ), но имели более высокую активность РА по DAS28 ( $p = 0,044$ ) и более высокие показатели сывороточного АЦЦП ( $p = 0,035$ ). Средний возраст лиц, серопозитивных по анти-CagA составил  $56,2 \pm 11,1$  года. В данной группе преобладали пациентки с умеренной активностью РА и длительностью заболевания более 10 лет (12 из 34; 35,3%).

Показатели МПК отрицательно коррелировали с индексом массы тела (ИМТ) ( $r_s = -0,29$ ), уровнем триглицеридов (ТГ) ( $r_s = -0,34$ ) и имели положительную связь с возрастом ( $r_s = 0,41$ ) и уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) ( $r_s = 0,32$ ). Также была выявлена отрицательная корреляция между анти-Hp-IgG и МПК позвоночника на уровне L<sub>1-4</sub> ( $r_s = 0,23$ ) и МПК проксимального отдела бедренной кости в зоне Wards ( $r_s = 0,21$ ) в группе пациентов с ОП ( $p < 0,05$ ). АЦЦП также обнаружил отрицательную корреляцию с рядом показателей МПК (МПК<sub>Neck</sub>,  $r_s = -0,25$ ; МПК<sub>Troch</sub>,  $r_s = -0,31$ ; МПК<sub>Total</sub>,  $r_s = -0,24$ ;  $p < 0,05$ ) и был положительно

связан с показателями хронической инфекции *H. pylori* ( $r_s = 0,41$ ), при этом связь АЦЦП с позитивностью по анти-CagA была продемонстрирована только у пациентов с достоверно высоким уровнем антицитруллинированных антител (критерий  $\chi^2$ ,  $p = 0,02$ ). В проведенных ранее исследованиях было отмечено повышение уровня сывороточных антител и медиаторов воспаления у больных РА при инфицировании *H. pylori* [1, 7, 14], а выраженная позитивность по АЦЦП признана фактором риска системной потери костной массы особенно в проксимальном отделе бедренной кости. Но снижение МПК по разным участкам скелета, часто коррелирующее с наличием данных антител, не может быть в полной мере охарактеризовано только процессами антителогенеза и сопряжено с множеством других факторов [6].

В группе пациентов, инфицированных *H. pylori*, наблюдалось снижение МПК<sub>L1-L4</sub> (T-test,  $p = 0,008$ ), но не суммарного показателя МПК бедра (МПК<sub>Total</sub>) (H-test,  $p = 0,06$ ). Однако в зоне Варда, где наиболее рано выявляются признаки деминерализации бедра, МПК была достоверно ниже у пациентов ( $n = 60$ ) с положительным результатом анти-Hp-IgG ( $0,67$  ( $0,56$ - $0,76$ ) против  $0,79$  ( $0,63$ - $0,87$ ) г/см<sup>2</sup>, U-test,  $p = 0,02$ ).

Все больные РА, принявшие участие в исследовании, были распределены по следующим группам: I группа включала пациентов без инфекции *H. pylori* – анти-Hp-IgG (-); II группа состояла из лиц с положительным тестом на анти-Hp-IgG (+), но отрицательных по анти-CagA; в III группу вошли больные РА с положительным результатом определения анти-CagA. Межгрупповых различий по возрасту, длительности заболевания и показателям активности РА (DAS-28, СОЭ, СРБ) выявлено не было (H-test,  $p > 0,05$ ). Результаты проведенного параметрического двухфакторного дисперсионного анализа продемонстрировали существенное снижение показателей МПК<sub>L1-L4</sub> у пациентов из III группы при сравнении с I группой больных РА ( $p = 0,01$ ) (табл. 1). Снижение отдельных параметров МПК, характеризующих состояние проксимального отдела бедренной кости (Neck – шейка бедра, Wards – область Варда, Troch – область большого вертела, Total – суммарный показатель), было отмечено только в группе пациентов, положительных по анти-CagA (МПК<sub>Neck</sub>, H-test,  $p = 0,048$ ; МПК<sub>Wards</sub>, H-test,  $p = 0,02$ ). Инфицирование *H. pylori*, как и позитивность по анти-CagA, не влияли на показатели МПК<sub>Troch</sub> и МПК<sub>Total</sub> (H-test,  $p > 0,05$ ).

Исследование Zhang L. и соавт. позволило установить не только причинно-следственную связь между инфекцией *H. pylori* и остеопо-

**ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТИ (г/см<sup>2</sup>) В ГРУППАХ БОЛЬНЫХ РА С ХРОНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ *H. PYLORI***

**TABLE 1. BONE MINERAL DENSITY INDICES (g/cm<sup>2</sup>) IN GROUPS OF RA PATIENTS WITH CHRONIC *H. PYLORI* INFECTION**

Показатели МПК Parameters BMD	Группа I Group I (n = 25)	Группа II Group II (n = 26)	Группа III Group III (n = 34)
МПК <sub>L1-L4</sub> BMD <sub>L1-L4</sub>	1,12±0,16	1,02±0,14	1,01±0,11*
МПК <sub>Neck</sub> BMD <sub>Neck</sub>	0,94 (0,78-1,02)	0,92 (0,76-0,95)	0,79 (0,73-0,89)*
МПК <sub>Troch</sub> BMD <sub>Troch</sub>	0,79 (0,70-0,85)	0,81 (0,70-0,87)	0,70 (0,62-0,77)
МПК <sub>Wards</sub> BMD <sub>Wards</sub>	0,79 (0,63-0,87)	0,70 (0,61-0,77)	0,65 (0,55-0,74)*
МПК <sub>Total</sub> BMD <sub>Total</sub>	0,96 (0,88-1,05)	0,95 (0,85-1,03)	0,87 (0,74-0,99)

Примечание. МПК – минеральная плотность кости. Среднее и стандартное отклонение – M±SD, медиана и межквартильный интервал – Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>). \* – статистически значимые различия между I и III группами.

Note. BMD, bone mineral density. Mean and standard deviation, M±SD; median and interquartile range, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>) are presented. \*, statistically significant differences between groups I and III.

розом (ОШ = 1,0017, 95% ДИ: 1,0002-1,0033, p = 0,0217), но и обозначило потенциальный механизм, лежащий в основе этой связи, через возможное влияние *H. pylori* на ОП посредством сывороточного альбумина, липопротеинов высокой плотности, уровня глюкозы в крови натошак и витамина D [15]. Исследование Жадан Е.С. и соавт. по изучению влияния инфекции *H. pylori* на развитие остеопоротических нарушений у женщин постменопаузального возраста показало уменьшение минеральной плотности костной ткани (МПК) поясничных позвонков на уровне L1-L4 (p < 0,001) при позитивном результате серологического теста на суммарные антитела к антигену CagA *H. pylori* [3].

Среди больных РА с подтвержденным диагнозом «ОП» частота инфицирования *H. pylori* также была значительно выше, чем в группе больных РА без остеопороза (50% против 20%,  $\chi^2_{Yates} = 5,38$ , p = 0,021), причем подавляющая часть пациентов с ОП была положительна и по анти-CagA (22 из 30; 73,3%). У пациентов с высокими титрами анти-CagA (16 человек) снижение МПК было наиболее выражено и достоверно отличалось от показателей МПК по осевым опорным участкам в группе лиц с низкими титрами данных антител (МПК<sub>L1-L4</sub> – 0,96 (0,92-1,01) против 1,08 (0,99-1,12) г/см<sup>2</sup>, U-test, p = 0,003; МПК<sub>Neck</sub> – 0,76 (0,71-0,79) против 0,83 (0,79-1,02) г/см<sup>2</sup>, U-test, p = 0,011; МПК<sub>Total</sub> – 0,78 (0,73-0,82) против 0,88 (0,76-0,99) г/см<sup>2</sup>, U-test, p = 0,049). По данным

Gennari L. и соавт., представивших результаты проспективного исследования (в популяционной когорте из 1149 пожилых мужчин и женщин в постменопаузе), пациенты, пораженные CagA-положительными штаммами, имели очень высокий риск возникновения вертебральных переломов (ОШ 5,27; 95% ДИ, 2,23-12,63; p < 0,0001) и двойной риск аатравматических переломов по другим локализациям (ОШ 2,09; 95% ДИ, 1,27-2,46; p < 0,005) [10].

## Заключение

Таким образом, инфицирование *H. pylori* штаммами, экспрессирующими CagA, можно рассматривать не только как фактор возникновения остеопении и остеопороза, но и, предположительно, как возможный фактор риска низкоэнергетических переломов у больных РА. Более того, по-видимому, именно высокие титры анти-CagA, а не просто факт установления хеликобактериоза или инфицирования штаммом, экспрессирующим CagA, способны предсказать у *H. pylori*-инфицированных пациентов с РА риск развития остеопороза. В целом наличие хронической инфекции *H. pylori* сопровождается снижением МПК по основным опорным участкам скелета, а инфицирование *H. pylori* не следует игнорировать при лечении остеопоротических осложнений у пациентов с ревматоидным артритом.



## Список литературы / References

1. Александров А.В., Шилова Л.Н., Александров В.А., Левкина М.В., Парамонова О.В., Александрова Н.В., Зборовская И.А. Особенности иммунологических проявлений у пациентов с ревматоидным артритом при наличии хронического инфицирования штаммом *Helicobacter pylori*, кодирующим ассоциированный с цитотоксином ген А // Медицинская иммунология, 2023. Т. 25, № 4. С. 927-932. [Aleksandrov A.V., Shilova L.N., Aleksandrov V.A., Levkina M.V., Paramonova O.V., Aleksandrova N.V., Zborovskaya I.A. Peculiarities of immunological manifestations in patients with rheumatoid arthritis in the presence of chronic infection with *Helicobacter pylori* variant encoding cytotoxin-associated gene A. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2023, Vol. 25, no. 4, pp. 927-932. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-POI-2702.
2. Голубкина Е.В., Левитан Б.Н., Умерова А.Р., Камнева Н.В. Некоторые эпидемиологические аспекты хеликобактериоза // Астраханский медицинский журнал, 2018. Т. 13, № 2. С. 6-16. [Golubkina E.V., Levitan B.N., Umerova A.R., Kamneva N.V. Some epidemiological aspects of helicobacteriosis. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*, 2018, Vol. 13, no. 2, pp. 6-16. (In Russ.)]
3. Жадан Е.С., Шалаева И.В. Минеральная плотность костной ткани поясничных позвонков L1-L4 у женщин постменопаузального возраста, серопозитивных на *Helicobacter pylori* // Университетская клиника, 2023. Т. 45, № 4 (S. I). С. 46-52. [Zhadan E.S., Shalaeva I.V. Mineral density of bone tissue of the lumbar vertebrae L1-L4 in postmenopausal women seropositive for *Helicobacter pylori*. *Universitetskaya klinika = University Clinic*, 2023, Vol. 45, no. 4 (S. I), pp. 46-52. (In Russ.)]
4. Заводовский Б.В., Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В., Ахвердян Ю.Р., Зборовская И.А. Исследование распространенности остеопороза, его осложнений и значимости факторов риска // Паллиативная медицина и реабилитация, 2015. № 2. С. 9-12. [Zavodovsky B.V., Sivordova L.E., Polyakova Yu.V., Akhverdyan Yu.R., Zborovskaya I.A. Study of the prevalence of osteoporosis, its complications and the significance of risk factors. *Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya = Palliative Medicine and Rehabilitation*, 2015, no. 2, pp. 9-12. (In Russ.)]
5. Зборовская И.А., Александров А.В., Османова Г.Я., Александров В.А., Коренская Е.Г., Александрова Н.В. Оценка связи биохимических маркеров костного ремоделирования с расчетным 10-летним риском переломов по FRAX у женщин с ревматоидным артритом // Современные проблемы науки и образования, 2022. № 4. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31950>. [Zborovskaya I.A., Aleksandrov A.V., Osmanova G.Ya., Aleksandrov V.A., Korenskaya E.G., Aleksandrova N.V. Assessment of the relationship of biochemical markers of bone remodeling with the estimated 10-year risk of fractures according to FRAX in women with rheumatoid arthritis. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*, 2022, no. 4. [Electronic resource]. Access mode: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31950>. (In Russ.)]
6. Османова Г.Я., Александров В.А., Александров А.В., Шилова Л.Н., Черкесова Е.Г., Александрова Н.В., Зборовская И.А. Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду и ангиопоэтиноподобный белок 4 типа как маркеры иммунного воспаления и остеопоротических процессов у больных ревматоидным артритом // Медицинская иммунология, 2024. Т. 26, № 2. С. 393-400. [Osmanova G.Ya., Aleksandrov V.A., Aleksandrov A.V., Shilova L.N., Cherkesova E.G., Aleksandrova N.V., Zborovskaya I.A. Antibodies to cyclic citrullinated peptide and angiopoietin-like protein type 4 as markers of immune inflammation and osteoporotic processes in rheumatoid arthritis patients. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2024, Vol. 26, no. 2, pp. 393-400. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-ATC-2862.
7. Решетняк В.И., Бурмистров А.И. К 40-летию открытия HELICOBACTER PYLORI // Здравоохранение Таджикистана, 2022. Т. 353, № 2. С. 120-134. [Reshetnyak V.I., Burmistrov A.I. To the 40<sup>th</sup> anniversary of the discovery of HELICOBACTER PYLORI. *Zdravookhranenie Tadjikistana = Healthcare of Tajikistan*, 2022, Vol. 353, no. 2, pp. 120-134. (In Russ.)]
8. Aleksandrov V., Aleksandrov A. Angiopoietin-like protein type 3 as an indicator of rheumatoid inflammation and resorption of bone tissue in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2020, Vol. 79, s1, 1340. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.2174.
9. Elbehiry A., Marzouk E., Aldubaib M., Abalkhail A., Anagreyyah S., Anajirih N., Almuzaini A.M., Rawway M., Alfadhel A., Draz A., Abu-Okail A. *Helicobacter pylori* infection: current status and future prospects on diagnostic, therapeutic and control challenges. *Antibiotics (Basel)*, 2023, Vol. 12, no. 2, 191. doi: 10.3390/antibiotics12020191
10. Gennari L., Merlotti D., Figura N., Mingiano C., Franci M.B., Lucani B., Picchioni T., Alessandri M., Campagna M.S., Gonnelli S., Bianciardi S., Materozzi M., Caffarelli C., Gonnelli S., Nuti R. Infection by CagA-positive *Helicobacter pylori* strains and bone fragility: a prospective cohort study. *J. Bone Miner. Res.*, 2021, Vol. 3, no. 6 (1), pp. 80-89.
11. Huang J., Liu Z., Ma J., Liu J., Lv M., Wang F., Tang X. The Association between *Helicobacter pylori* seropositivity and bone mineral density in adults. *Mediators Inflamm.*, 2022, Vol. 2022, 2364666. doi: 10.1155/2022/2364666.



12. Ramli F.F., Chin K.Y. A review of the potential application of osteocyte-related biomarkers, fibroblast growth factor-23, sclerostin, and dickkopf-1 in predicting osteoporosis and fractures. *Diagnostics (Basel)*, 2020, Vol. 3, no. 10, 145. doi: 10.3390/diagnostics10030145.
13. Sobh M.M., Abdalbary M., Elnagar S., Nagy E., Elshabrawy N., Abdelsalam M., Asadipooya K., El-Husseini A. Secondary Osteoporosis and Metabolic Bone Diseases. *J. Clin. Med.*, 2022, Vol. 11, no. 9, 2382. doi: 10.3390/jcm11092382.
14. Wang L., Cao Z.M., Zhang L.L., Dai X.C., Liu Z.J., Zeng Y.X., Li X.Y., Wu Q.J., Lv W.L. Helicobacter pylori and autoimmune diseases: involving multiple systems. *Front. Immunol.*, 2022, no. 13, 833424. doi: 10.3389/fimmu.2022.833424.
15. Zhang L., Zhang D., Wei L., Zhou Y., Li X., Chen R., Zhang X., Chen S., Bai F. *H. pylori* infection and osteoporosis: a large-scale observational and mendelian randomization study. *BMC Infect. Dis.*, 2024, Vol. 12, no. 24 (1), 305. doi: 10.1186/s12879-024-09196-1.

---

**Авторы:**

**Александров А.В.** — д.м.н., доцент, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; заведующий лабораторией функциональных методов исследования, ультразвуковой диагностики и восстановительной терапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», г. Волгоград, Россия

**Шилова Л.Н.** — д.м.н., доцент, заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; старший научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», г. Волгоград, Россия

**Александров В.А.** — ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; младший научный сотрудник, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», г. Волгоград, Россия

**Красильников А.Н.** — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Волгоград, Россия

**Authors:**

**Aleksandrov A.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Volgograd State Medical University; Head, Laboratory of Functional Research Methods, Ultrasound Diagnostics and Rehabilitation Therapy, A. Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd, Russian Federation

**Shilova L.N.**, PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Head, Department of Hospital Therapy, Volgograd State Medical University; Senior Research Associate, A. Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd, Russian Federation

**Aleksandrov V.A.**, Assistant Professor, Department of Hospital Therapy, Volgograd State Medical University; Junior Research Associate, A. Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd, Russian Federation

**Krasilnikov A.N.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

**Емельянов Н.И.** — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Волгоград, Россия

**Emelyanov N.I.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

**Алехина И.Ю.** — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ставрополь, Россия

**Alekhina I.Yu.**, PhD (Medicine), Assistant Professor, Department of Hospital Therapy, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

**Александрова Н.В.** — к.м.н., старший научный сотрудник, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», г. Волгоград, Россия

**Aleksandrova N.V.**, PhD (Medicine), Senior Research Associate, A. Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd, Russian Federation

**Зборовская И.А.** — д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», г. Волгоград, Россия

**Zborovskaya I.A.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Director, A. Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd, Russian Federation

---

Поступила 02.07.2024

Received 02.07.2024

Принята к печати 06.08.2024

Accepted 06.08.2024

## **ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ И ИХ СВЯЗЬ С УРОВНЕМ ПРОДУКЦИИ И ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В ФАЗЕ ПРОДОЛЖЕНИЯ**

**Алыменко М.А.<sup>1,2</sup>, Валиев Р.Ш.<sup>2</sup>, Валиев Н.Р.<sup>2</sup>, Балобанова Н.П.<sup>1</sup>,  
Колчанова Н.Э.<sup>3</sup>, Полибин Р.В.<sup>4</sup>, Шепель Р.Н.<sup>5</sup>, Липатов В.А.<sup>6</sup>,  
Коломиец В.М.<sup>6</sup>**

<sup>1</sup> Университет «Синергия», Москва, Россия

<sup>2</sup> ГБОУ ВО «Казанская государственная медицинская академия» — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Казань, Республика Татарстан, Россия

<sup>3</sup> УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

<sup>4</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

<sup>5</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

<sup>6</sup> ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Курск, Россия

**Резюме.** На данный момент исследования в области иммуногенетики туберкулеза считаются одними из ключевых направлений из-за того, что эффективность лечения и исход болезни в большинстве случаев зависят от иммунологических и генетических особенностей организма. Особое внимание следует уделить значению IL-10 в развитии защитного иммунитета против туберкулеза.

В настоящее время существуют противоречивые данные о влиянии IL-10 на формирование иммунитета у пациентов с туберкулезом легких, что отражено в нескольких исследованиях. Например, Л.Г. Тарасова и коллеги связывают повышенную концентрацию IL-10 с обширными деструктивными процессами в легочной ткани, в то время как D. Higgins и соавт. демонстрируют его ключевую роль в защите от хронического воспаления легких.

В рамках данного исследования была поставлена задача изучить связь между полиморфизмами генов цитокинов (*IL1β*, *IL4*, *IL10*, *TNF*) и уровнем их экспрессии в ходе продолжения фазы химиотерапии.

---

### **Адрес для переписки:**

Алыменко Максим Алексеевич  
Университет «Синергия»  
125315, Россия, Москва, Ленинградский пр., 80, корп. 8.  
Тел.: 8 (962) 380-41-88.  
E-mail: maxim.alymenko@gmail.com

### **Address for correspondence:**

Maxim A. Alymenko  
“Sinergiya” University  
80 Leningradsky Ave, Bldg 8  
Moscow  
125315 Russian Federation  
Phone: +7 (962) 380-41-88.  
E-mail: maxim.alymenko@gmail.com

---

### **Образец цитирования:**

М.А. Алыменко, Р.Ш. Валиев, Н.Р. Валиев, Н.П. Балобанова, Н.Э. Колчанова, Р.В. Полибин, Р.Н. Шепель, В.А. Липатов, В.М. Коломиец «Полиморфизм генов цитокинов и их связь с уровнем продукции и эффективностью лечения больных туберкулезом легких в фазе продолжения» // Российский иммунологический журнал, 2025. Т. 28, № 2. С. 279-286.  
doi: 10.46235/1028-7221-17016-POC

© Алыменко М.А. и соавт., 2025  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### **For citation:**

M.A. Alymenko, R.Sh. Valiyev, N.R. Valiyev, N.P. Balobanova, N.E. Kolchanova, R.V. Polibin, R.N. Shepel, V.A. Lipatov, V.M. Kolomiets “Polymorphisms of cytokine genes and their correlations with efficiency of continuous treatment in patients with pulmonary tuberculosis”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2025, Vol. 28, no. 2, pp. 279-286.  
doi: 10.46235/1028-7221-17016-POC

© Alymenko M.A. et al., 2025  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-17016-POC

Для молекулярно-генетического анализа была использована цельная кровь, взятая из вены, с последующим выделением геномной ДНК и проведением полимеразной цепной реакции в реальном времени для генотипирования SNPs. Концентрации цитокинов в сыворотке крови определялись методом иммуноферментного анализа.

Статистический анализ включал проверку нормальности распределения данных, непараметрические корреляции и сравнение качественных признаков. Оценка соответствия генотипов распределению Харди–Вайнберга проводилась с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона.

Для определения концентрации цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-10) в сыворотке крови использовалась периферическая кровь, взятая натощак из локтевой вены в стерильных условиях в количестве 5 мл. Иммуноферментный анализ выполнялся с помощью наборов реактивов (АО «Вектор Бест», Россия) строго по протоколу исследования, предложенному фирмой-производителем.

В процессе проведения специфической химиотерапии в фазе продолжения, среди пациентов с туберкулезом легких, обладающих генотипом *IL4 -589CC*, было зафиксировано более неблагоприятное развитие болезни на этапе продолжения лечения по сравнению с теми, кто имеет генотип *IL4 -589CT+TT*.

У лиц с генотипом *IL10 -592CA+AA* также наблюдалось менее благоприятное течение болезни в интенсивной фазе терапии по сравнению с пациентами, у которых генотип *IL10 -592CC*.

Таким образом, процесс взаимодействия между микроорганизмами и макроорганизмами в случае туберкулезной инфекции представляет собой довольно сложный процесс, задействующий множество элементов иммунной системы. Взаимодействие компонентов этой системы управляется посредством цитокинов – медиаторов клеточного взаимодействия.

*Ключевые слова: цитокины, туберкулез легких, эффективность лечения, полиморфизм генов*

## POLYMORPHISMS OF CYTOKINE GENES AND THEIR CORRELATIONS WITH EFFICIENCY OF CONTINUOUS TREATMENT IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

Alymenko M.A.<sup>a,b</sup>, Valiyev R.Sh.<sup>b</sup>, Valiyev N.R.<sup>b</sup>, Balobanova N.P.<sup>a</sup>,  
Kolchanova N.E.<sup>c</sup>, Polibin R.V.<sup>d</sup>, Shepel R.N.<sup>e</sup>, Lipatov V.A.<sup>f</sup>,  
Kolomiets V.M.<sup>f</sup>

<sup>a</sup> “Sinergiya” University, Moscow, Russian Federation

<sup>b</sup> Kazan State Medical Academy, Branch of the Russian Medical Academy Of Continuous Postdegree Education, Kazan, Republic of Tatarstan, Russian Federation

<sup>c</sup> Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

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

<sup>e</sup> National Medical Research Center of Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

<sup>f</sup> Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

**Abstract.** Current research in the field of immunogenetics of tuberculosis is considered a key direction, since the treatment efficiency and outcomes of the disease in most cases depend on immunological and genetic features of the patient. Special attention should be paid to IL-10 value in development of protective immunity against tuberculosis. There are some contradictory data on influence of IL-10 on development of immune response in the patients with pulmonary tuberculosis which are published in several works. For example, L.G. Tarasova and colleagues connect the increased concentration of IL-10 with extensive destructive processes in pulmonary tissue, whereas while D. Higgins and coauthors show its key role in protection against chronic pneumonia. The objective of our study was to evaluate relations between several cytokine gene polymorphisms (*IL1 $\beta$* , *IL4*, *IL10*, *TNF*), and their expression levels of in the course of continuous chemotherapy.

Whole venous blood was taken for the molecular and genetic analysis was performed, with subsequent isolation of genomic DNA and carrying out real-time PCR for genotyping of SNPs. Concentration of cytokines



in blood serum were defined by method of enzyme immunoassay. Statistical analysis included check of normality of distribution of data, nonparametric correlations and comparison of qualitative characters. The assessment of compliance of genotypes to distribution of Hardy–Weinberg was carried out with use of criterion  $\chi^2$  Pearson. To measure the cytokine concentrations (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-10) in blood serum, we used peripheral venous blood taken in fasting state at a 5-mL volume. Enzyme immunoassay was made with reagent sets from JSC Vektor Best-Tsitokiny according to the instructions from manufacturer.

In the course of specific chemotherapy at the continuation phase, a more adverse course of a disease was registered among the patients with a pulmonary tuberculosis harboring *IL4 -589CC* genotype, when compared with those who have *IL4 -589CT+TT* genotype. In the persons with *IL10 -592CA+AA* genotype, a less favorable course of the disease was observed at the intensive phase of therapy, in comparison with patients who had *IL10 -592CC* genotype.

Thus, process of interaction between microorganisms and macroorganisms in case of a tuberculosis infection represents a quite complicated process involving a set of immune response elements. Interactions within this system are controlled by means of cytokines, the mediators of cellular interactions.

*Keywords: cytokines, tuberculosis of lungs, efficiency of treatment, polymorphism of genes*

## Введение

На данный момент исследования в области иммуногенетики туберкулеза, как и других болезней [1], считаются одними из ключевых направлений из-за того, что эффективность лечения и исход болезни в большинстве случаев зависят от иммунологических и генетических особенностей организма. Особое внимание следует уделить значению IL-10 в развитии защитного иммунитета против туберкулеза [2, 3].

Необходимо подчеркнуть существенную функцию IL-10 в развитии иммунитета против туберкулеза. Известно, что этот цитокин сдерживает активацию макрофагов [4, 7]. В период туберкулезной инфекции IL-10 продуцируется макрофагами легких и дендритными клетками [5, 6].

В настоящее время существуют противоречивые данные о влиянии IL-10 на формирование иммунитета у пациентов с туберкулезом легких, что отражено в нескольких исследованиях. Например, Л.Г. Тарасова и коллеги связывают повышенную концентрацию IL-10 с обширными деструктивными процессами в легочной ткани [5], в то время как D. Higgins и соавт. демонстрируют его ключевую роль в защите от хронического воспаления легких [9].

Таким образом, изучение взаимосвязи между полиморфизмами генов цитокинов и их продукцией, а также оценка влияния этих факторов на эффективность противотуберкулезной терапии представляются перспективными. Блокирование цитокинов может стать потенциальной стратегией в разработке адьювантной иммунотерапии, особенно для случаев, связанных с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя — микобактерии туберкулеза (МБТ).

В рамках данного исследования была поставлена задача изучить связь между полиморфизмами генов цитокинов (*IL1 $\beta$* , *IL4*, *IL10*, *TNF*), уровнем их экспрессии и эффективностью лечения

антибактериальной терапии (химиотерапии) в фазе продолжения.

## Материалы и методы

Группа исследования представлена 100 больными, страдающими туберкулезом легких (впервые выявленный туберкулез легких — 60 человек, туберкулез легких с хроническим течением — 40 человек) в возрасте от 18 до 65 лет, получивших химиотерапию в интенсивной и фазе продолжения (т. е. закончивших основной курс лечения в рекомендованные сроки согласно Приказа Минздрава РФ от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания»). Критериями исключения из исследования явились — пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (злокачественные новообразования, системные заболевания кровеносной системы, сердечно-легочная и почечная недостаточность в стадии декомпенсации, резкое истощение, анемия, тиреотоксикоз, психические заболевания).

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации, использовали общепринятые во фтизиатрии методы и алгоритмы исследования в соответствии с приказом Минздрава РФ от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».

В исследовании преобладали лица мужского пола, 82 человека — 76,7%. Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составляет 46,3 года.

В группе исследования преобладали больные с инфильтративным (ИТЛ) и диссеминированным (ДТЛ) туберкулезом легких — в 37,0% и 31,0%

соответственно. Фиброзно-кавернозную форму (ФКТЛ) диагностировали в 18,0%, а очаговую форму туберкулеза легких (ОТЛ) определяли в 14,0% случаев. В группе наблюдения рассматривали отдельно подгруппы больных, в зависимости от наличия у них определяемых лучевыми методами деструктивных изменений (фазы распада), с тяжелым и легким течением. Критерия эффективности лечения больных туберкулезом легких явились: исчезновение клинических и лабораторных признаков туберкулезного воспаления, стойкое прекращение бактериовыделения, подтвержденное микроскопическими и культуральными исследованиями, регрессия рентгенологических проявлений туберкулеза (очаговых, инфильтративных, деструктивных), а также восстановление функциональных возможностей организма больных и их трудоспособности.

Контрольная группа формировалась в ходе профилактических осмотров на предприятиях и государственных учреждениях, а также в стационарах ЛПУ г. Курска, не имеющих хронической патологии других органов и систем. Протокол исследования был одобрен Комитетом по этике КГМА-филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (выписка из Протокола № 04/05 заседания Комитета по этике от 27.05.2021 года). Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

У всех обследуемых пациентов, включенных в исследование, проводился забор венозной крови для проведения молекулярно-генетических методов исследования. Геномную ДНК выделяли стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование полиморфизмов (*rs 16944*) гена *IL1*, (*rs2243250*) гена *IL4* (*rs1800795*) гена *IL6* (*rs 1800896*) гена *IL10* проводилось методом ПЦР в режиме реального времени путем дискриминации аллелей с помощью Taq Man-зондов на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad Laboratories, США) с использованием протоколов, опубликованных в литературе [8]. Постановка полимеразной цепной реакции в режиме реального времени производилась с использованием наборов реагентов для генотипирования SNPs: *-31T>C* (*rs1143627*) *IL1β*, *-589C/T* (*rs2243250*) *IL4*, *-592C/A* (*rs1800872*) и *-1082A/G* (*rs1800896*) *IL10* и *-308G>A* (*rs1800629*) *TNF*. Для проверки качества генотипирования 10% проб было выбрано случайным образом с целью повторного генотипирования, полученные результаты не отличались от первоначальных.

Для определения концентрации цитокинов (*IL-1β*, *IL-4*, *IL-6*, *TNF*, *IFNγ*, *IL-10*) в сыворотке крови использовалась взятая натощак из локтевой вены кровь, в стерильных условиях в количестве 5 мл. Образцы крови центрифугировались со

скоростью 3500-4000 об/мин в течение 10 минут, затем сыворотку аликвотировали и замораживали при температуре ниже  $-20^{\circ}\text{C}$  и хранили от 1 до 4 месяцев без повторных циклов размораживания и оттаивания. Непосредственно перед анализом все исследуемые сыворотки и компоненты тест-системы прогревались при комнатной температуре. Иммуноферментный анализ выполнялся с помощью наборов реактивов (АО «Вектор-Бест», Россия) строго по протоколу исследования, предложенному фирмой-производителем.

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием программных пакетов SPSS Statistica 26, которая включала в себя проверку данных на нормальность распределения (критерий Колмогорова–Смирнова), непараметрический критерий корреляции Спирмена, критерий Уилкоксона (Вилкоксона) для связанных выборок, для сравнения качественных признаков использовался критерий хи-квадрат Пирсона.

Для оценки соответствия распределений генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди–Вайнберга использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона.

## Результаты и обсуждение

В ходе проведения фазы продолжения отмечалось снижение уровня *IL-4* у больных туберкулезом легких с генотипом *IL4 -589CC* на 15,9% (базовый уровень *IL-4* – 16,5 пг/мл,  $CI_{25-75}$  – 11,9-20,1,  $p < 0,0001$ ; уровень *IL-4* после проведения химиотерапии – 14,01 пг/мл;  $CI_{25-75}$  – 11,1-17,5,  $p < 0,0001$ ), а с генотипом *IL4 -589CT+TT* – на 16,1% (базовый уровень *IL-4* – 13,48 пг/мл,  $CI_{25-75}$  – 9,9-16,3,  $p < 0,0001$ ; уровень *IL-4* после проведения химиотерапии – 11,3 пг/мл;  $CI_{25-75}$  – 8,7-12,8,  $p < 0,0001$ ) (табл. 1).

У больных туберкулезом легких с генотипом *TNF -308GG* отмечалось снижение уровня *TNF* на 15,1% (базовый уровень *TNFα* – 6,6 пг/мл,  $CI_{25-75}$  – 3,8-8,4,  $p = 0,0001$ ; уровень *TNFα* после проведения специфической химиотерапии – 5,6 пг/мл;  $CI_{25-75}$  – 3,4-6,8,  $p < 0,0001$ ), в то время как у больных туберкулезом легких с генотипом *TNF -308GA* отмечалось снижение уровня *TNF* на 12,3% (базовый уровень *TNFα* – 6,5 пг/мл,  $CI_{25-75}$  – 3,5-8,4,  $p = 0,308$ ; уровень *TNF* после проведения специфической химиотерапии – 5,7 пг/мл;  $CI_{25-75}$  – 4,2-6,8,  $p = 0,308$ ) (табл. 1).

У больных туберкулезом легких с генотипом *IL10 -592CC* отмечалось снижение уровня *IL-10* на 15,9% (базовый уровень *IL-10* – 35,6 пг/мл,  $CI_{25-75}$  – 31,6-41,2,  $p < 0,0001$ ; уровень *IL-10* после проведения специфической химиотерапии – 29,9 пг/мл;  $CI_{25-75}$  – 24,6-35,0,  $p < 0,0001$ ), в то

время как у больных туберкулезом легких с генотипом *IL10 -592CA+AA* также отмечалось снижение уровня IL-10 на 8,5% (базовый уровень IL-10 – 37,8 пг/мл, CI<sub>25-75</sub> – 31,4-42,5, p < 0,0001; уровень IL-10 после проведения специфической химиотерапии – 34,5 пг/мл; CI<sub>25-75</sub> – 30,7-39,2, p = 0,345) (табл. 1).

У больных туберкулезом легких с генотипом *IL10 -1082AA* отмечалось снижение уровня IL-10 на 6,6% (базовый уровень IFN $\gamma$  – 6,6 пг/мл, CI<sub>25-75</sub> – 6,07-7,2, p = 1,0; уровень IFN $\gamma$  после

проведения специфической химиотерапии – 6,65 пг/мл; CI<sub>25-75</sub> – 5,24-7,96, p = 1,0), в то время как, у больных туберкулезом легких с генотипом *IL10 -1082AG+GG* также отмечалось увеличение уровня IFN $\gamma$  на 10,1% (базовый уровень IFN $\gamma$  – 5,4 пг/мл, CI<sub>25-75</sub> – 5,25-6,8, p < 0,0001; уровень IFN $\gamma$  после проведения специфической химиотерапии – 5,95 пг/мл; CI<sub>25-75</sub> – 4,92-7,6, p < 0,0001) (табл. 1).

В настоящем исследовании была также проанализирована эффективность лечения в фазе

**ТАБЛИЦА 1. ДИНАМИКА УРОВНЯ ЦИТОКИНОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ В ПРОЦЕССЕ ПРОВЕДЕНИЯ ФАЗЫ ПРОДОЛЖЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ**

TABLE 1. DYNAMICS OF LEVEL OF CYTOKINES DEPENDING ON POLYMORPHISM OF GENES OF CYTOKINES IN THE COURSE OF CARRYING OUT A PHASE OF CONTINUATION AT SUFFERING FROM TUBERCULOSIS LUNGS

Генотипы Genotypes	N	Базовый уровень цитокинов, медиана (пг/мл) Basic level of cytokines, median (pg/mL)	Интерквартильный размах до проведения интенсивной фазы химиотерапии (пг/мл) Interquartile scope before carrying out an intensive phase of chemotherapy (pg/mL)	Уровень цитокинов после завершения интенсивной фазы химиотерапии, медиана (пг/мл) Level of cytokines after end of an intensive phase of chemotherapy, a median (pg/mL)	Интерквартильный размах (пг/мл) после проведения интенсивной фазы химиотерапии (пг/мл) Interquartile scope (pg/mL) after carrying out an intensive phase of chemotherapy (pg/mL)	Изменение уровня цитокинов относительно базального уровня (%) Change of level of cytokines of rather basal level (%)	Контрольная группа (пг/мл) Control group (pg/mL)	p
<b>IL4</b>								
<i>IL4 -589CC</i>	29	16,5	11,9-20,1	14,01	11,1-17,5	-15,9	0,35	< 0,0001
<i>IL4 -589CT+TT</i>	59	13,48	9,9-16,3	11,3	8,7-12,8	-16,1	0,3	< 0,0001
<b>IL – TNF</b>								
<i>TNF -308GG</i>	76	6,6	3,8-8,4	5,6	3,4-6,8	-15,1	7,33	0,0001
<i>TNF -308GA</i>	12	6,5	3,5-8,4	5,7	4,2-6,8	-12,3	7,3	0,308
<b>IL-10</b>								
<i>IL10 -592CC</i>	83	35,6	31,6-41,2	29,9	24,6-35,0	-15,9	5,3	< 0,0001
<i>IL10 -592CA+AA</i>	5	37,8	31,4-42,5	34,5	30,7-39,2	-8,5	5,5	< 0,345
<b>IL – IFN<math>\gamma</math></b>								
<i>IL10 -1082AA</i>	4	6,6	6,07-7,20	6,65	5,24-7,96	+0,75	5,7	1,0
<i>IL10 -1082AG+GG</i>	84	5,4	5,25-6,80	5,95	4,92-7,60	+10,1	5,2	< 0,0001

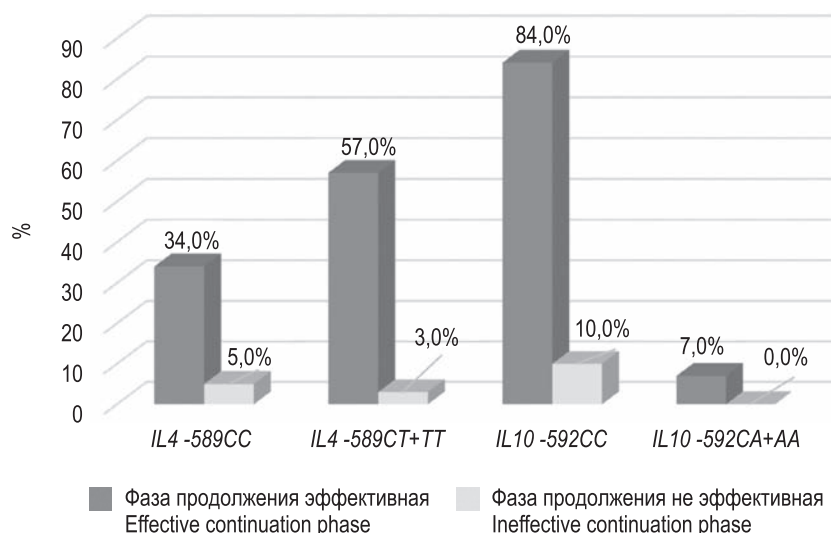


Рисунок 1. Эффективность фазы продолжения в зависимости от генотипов цитокинов

Figure 1. Effectiveness of the continuation phase depending on the genotypes of cytokines

продолжения в зависимости от полиморфизма генов *IL4 -589* и *IL10 -592* (рис. 1).

Показано, что эффективность лечения в этой фазе химиотерапии в 34,0% ( $p = 0,01$ ) случаев связана с генотипом *IL4 -589CC*, в 57,0% случаев ( $p = 0,01$ ) – с генотипом *IL4 -589CT+TT*, в 84,0% ( $p = 0,57$ ) случаев – с генотипом *IL10 -592CC*, в 7,0% ( $p = 0,57$ ) случаев – с генотипом *IL10 -592CT+TT*, в то время как неэффективная фаза химиотерапии связана в 5,0% ( $p = 0,01$ ) случаев с генотипом *IL4 -589CC*, в 3,0% ( $p = 0,01$ ) случаев – с генотипом *IL4 -589CT+TT*, в 10,0% ( $p = 0,57$ ) с генотипом *IL10 -592CC*, в 0% случаев с генотипом *IL10 -592CA+AA* ( $p = 0,57$ ) (рис. 1).

При проведении химиотерапии наблюдаемых больных туберкулезом легких, обладающих генотипом *IL4 -589CC*, было зафиксировано более неблагоприятное развитие болезни на этапе продолжения лечения по сравнению с теми, кто имеет генотип *IL4 -589CT+TT*. У лиц с генотипом *IL10 -592CA+AA* также наблюдалось менее благоприятное течение болезни в интенсивной фазе терапии по сравнению с пациентами, у которых генотип *IL10 -592CC*.

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о том, что эффективность лечения больного с различными вариантами течения заболевания туберкулезом (тяжелое с деструктивными изменениями и легкое без таких изменений) была разной и связана с генотипами *IL4* и *IL10*, при которых продукция цитокинов, предопределяющих в определенной степени эффективность лечения, была различной. Отсюда

очевидно, что процесс взаимодействия между микроорганизмами (возбудители туберкулеза) и макроорганизмами (больной туберкулезом) в случае туберкулезной инфекции представляет собой довольно сложный процесс, задействующий множество элементов иммунной системы. Взаимодействие компонентов этой системы управляется посредством цитокинов – медиаторов клеточного взаимодействия.

С учетом результатов исследования, в перспективе с практической точки зрения данные генетического тестирования полиморфизмов генов возможно целесообразным рекомендовать при лечении больных туберкулезом применять под контролем мониторинга продукции цитокинов и результатов генотипирования различные методы патогенетической терапии, прежде всего иммуностимуляторов/иммунодепрессантов, что позволит повысить эффективность и сроки лечения.

## Выводы

1. В ходе проведенной специфической химиотерапии у больных туберкулезом легких в фазе продолжения с генотипом *IL4 -589CC* отмечалось менее благоприятное течение заболевания в интенсивной фазе химиотерапии по сравнению с больными туберкулезом легких, имеющих генотип *IL4 -589CT+TT*.

2. У пациентов с генотипом *IL10 -592CA+AA* отмечается менее благоприятное течение заболевания в интенсивной фазе химиотерапии, чем у пациентов с генотипом *IL10 -592CC*.



3. Взаимодействие микро- и макроорганизма при туберкулезной инфекции является достаточно сложным механизмом, в который вовлекаются многие звенья иммунной системы, а взаимодействие участников этой системы регулируется медиаторами клеточной системы – цитокинами.

4. Целесообразно внедрить генотипирование цитокинов в практику врача-фтизиатра с целью обеспечения индивидуализированного подхода к профилактике и лечению больных туберкулезом легких, что и станет предметом наших дальнейших исследований.

## Список литературы / References

1. Живечкина А.Е., Рапшаева А.В. Современный взгляд на роль цитокинов в инициации и течении туберкулеза легких // Астраханский медицинский журнал, 2019. Т. 14, № 4. С. 17-28. [Zhivechkova A.E., Rapshaeva A.V. A modern view of the role cytokine in the initiation and course of pulmonary tuberculosis. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*, 2019, Vol. 14, no. 4, pp. 17-28. (In Russ.)]
2. Чурина Е.Г., Уразова О.И., Новицкий В.В., Ситникова А.В., Барбина С.Э. Функциональный полиморфизм генов провоспалительных цитокинов при туберкулезе легких // Медицинская иммунология, 2019. Т. 21, № 1. С. 149-156. [Churina E.G., Urazova O.I., Novitsky V.V., Sitnikova A.V., Barbina S.E. Functional polymorphism of proinflammatory cytokine genes in pulmonary tuberculosis. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2019, Vol. 21, no. 1, pp. 149-156. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2019-1-149-156.
3. Чурина Е.Г., Уразова О.И., Ситникова А.В., Новицкий В.В., Кононова Т.Е., Чумакова С.П., Патышева М.Р. Дифференцировка моноцитов крови и особенности цитокинового статуса у больных туберкулезом легких // Патологическая физиология и экспериментальная терапия, 2020. Т. 64, № 4. С. 79-87. [Churina E.G., Urazova O.I., Sitnikova A.V., Novitsky V.V., Kononova T.E., Chumakova S.P., Patysheva M.R. Differentiation of blood monocytes and features of cytokine status in patients with pulmonary tuberculosis. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya = Pathological Physiology and Experimental Therapy*, 2020, Vol. 64, no. 4, pp. 79-87. (In Russ.)]
4. Тарасова Л.Г., Стрельцова Е.Н., Попова Н.А. Патогенетическая роль TNF-а, IL-1b, IL-10 и аутоантител к коллагену I и III типов при туберкулезе легких // Туберкулез и болезни легких, 2015, № 5. С. 177-178. [Tarasova L.G., Streltsova E.N., Popova N.A. Pathogenetic role of TNF-a, IL-1b, IL-10 and autoantibodies to collagen types I and III in pulmonary tuberculosis. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Disease*, 2015, no. 5, pp. 177-178. (In Russ.)]
5. Amoras E., Morais T., Ferreira R., Gomes S., Sousa F., Ishak R. Association of cytokine gene polymorphism and their impact on active, and latent tuberculosis in braziles amazon region. *Biomolecules*, 2023, Vol. 13, no. 10, 1541. doi: 10.3390/biom13101541.
6. Bo H., Moure U., Yang Y., Pan J., Li L., Wang M., Ke X., Cui H. Mycobacterium tuberculosis – macrophage interaction. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2023, Vol. 13, 1062963. doi: 10.3389/fcimb.2023.1062963.
7. Higgins D.M., Sanchez-Campillo J., Rosas-Taraco A.G., Lee E.J., Orme I.M., Gonzalez-Juarrero M. Lack of IL-10 alter inflammatory and immune responses during pulmonary Mycobacterium tuberculosis infection. *Tuberculosis*, 2009, Vol. 89, no. 2, pp. 149-157.

### Авторы:

**Алыменко М.А.** – к.м.н., доцент кафедры общей биологии и фармации, Университет «Синергия», Москва; ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии ГБОУ ВО «Казанская государственная медицинская академия» – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Казань, Республика Татарстан, Россия

**Валиев Р.Ш.** – д.м.н., профессор, главный фтизиатр Приволжского федерального округа, заслуженный врач России и Республики Татарстан, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии ГБОУ ВО «Казанская государственная медицинская академия» – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Казань, Республика Татарстан, Россия

### Authors:

**Alymenko M.A.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of General Biology and Pharmacy, Sinergiya” University, Moscow; Assistant Professor, Department of Phthysiology and Pulmonology, Kazan State Medical Academy, Branch of the Russian Medical Academy Of Continuous Postdegree Education, Kazan, Republic of Tatarstan, Russian Federation

**Valiyev R.Sh.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Chief Phthysiatrician of the Volga Federal District, Honored Doctor of Russia and the Republic of Tatarstan, Head, Department of Phthysiology and Pulmonology, Kazan State Medical Academy, Branch of the Russian Medical Academy Of Continuous Postdegree Education, Kazan, Republic of Tatarstan, Russian Federation

**Валиев Н.Р.** — к.м.н., доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии ГБОУ ВО «Казанская государственная медицинская академия» — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Казань, Республика Татарстан, Россия

**Балобанова Н.П.** — к.б.н., доцент, заведующая кафедрой общей фармакологии и фармации, Университет «Синергия», Москва, Россия

**Колчанова Н.Э.** — к.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

**Полибин Р.В.** — к.м.н., доцент, главный внештатный специалист-эпидемиолог Министерства здравоохранения РФ, заместитель директора по научной работе Института общественного здоровья имени Ф.Ф. Эрисмана, доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

**Шепель Р.Н.** — к.м.н., доцент, главный внештатный специалист-терапевт ЦФО Министерства здравоохранения РФ, ведущий научный сотрудник, заместитель директора по перспективному развитию медицинской деятельности, руководитель отдела научно-стратегического развития первичной медико-санитарной помощи, доцент кафедры общественного здравоохранения и организации здравоохранения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Липатов В.А.** — проректор по научной работе и инновационному развитию, профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, заведующая лабораторией экспериментальной хирургии и онкологии НИИ экспериментальной медицины ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Курск, Россия

**Коломиец В.М.** — профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Курск, Россия

**Valiyev N.R.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Phthysiology and Pulmonology, Kazan State Medical Academy, Branch of the Russian Medical Academy Of Continuous Postdegree Education, Kazan, Republic of Tatarstan, Russian Federation

**Balobanova N.P.**, PhD (Biology), Associate Professor, Head, Department of General Pharmacology and Pharmacy, Sinergiya” University, Moscow, Russian Federation

**Kolchanova N.E.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology, Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

**Polibin R.V.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Chief Non-Staff Specialist Epidemiologist of the Russian Ministry of Health, Deputy Director for Scientific Work of F. Erisman Institute of Public Health, Associate Professor, Department of Epidemiology and Evidential Medicine, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Shepel R.N.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Chief Non-Staff Specialist Therapist of the CFD of the Russian Ministry of Health, Leading Research Associate, Deputy Director for Perspective Development of Medical Activity, Head, Department of Scientific and Strategic Development of Primary Health Care, Associate Professor, Department of Public Health Care and Organization of Health Care, National Medical Research Center of Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

**Lipatov V.A.**, Vice-Rector for Scientific Work and Innovative Development, Professor of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Head of the Laboratory of Experimental Surgery and Oncology, Research Institute of Experimental Medicine, Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

**Kolomiets V.M.**, Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and Phthysiopulmonology, Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

Поступила 17.07.2024  
Принята к печати 06.08.2024

Received 17.07.2024  
Accepted 06.08.2024

## АМБИВАЛЕНТНОСТЬ ВЛИЯНИЯ ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫХ ПЕПТИДОВ НА АНТИГЕНПРЕЗЕНТИРУЮЩУЮ СУБПОПУЛЯЦИЮ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ ПРИ ГНОЙНО- ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ *IN VITRO*

Нестерова И.В.<sup>1,2</sup>, Чудилова Г.А.<sup>1</sup>, Тетерин Ю.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

**Резюме.** Нейтрофильные гранулоциты (НГ) функционируют как регуляторы иммунного ответа. Одним из механизмов является экспрессия НГ молекул HLA-DR и представление антигена Т-клеткам. У детей с острым гематогенным остеомиелитом (ОГО), в патогенезе которого ведущая роль принадлежит дисфункции НГ, обнаружена антигенпрезентирующая активированная субпопуляция НГ CD66b<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>. В этой связи возможность влиять на экспрессию поверхностных рецепторов, включая HLA-DR, иницирующими сигналами, для коррекции их функций представляет интерес. Цель исследования – оценить возможность модулирования фенотипа субпопуляций CD66b<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>-</sup>, CD66b<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> нейтрофильных гранулоцитов под влиянием гексапептида (ГП) и глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП) при остром гематогенном остеомиелите у детей в эксперименте *in vitro*.

Исследована периферическая кровь (ПК) 28 детей с ОГО 8-15 лет – группа исследования; 13 условно здоровых детей 8-15 лет – группа сравнения. Для оценки влияния ПК детей с ОГО культивировали с ГП (10<sup>-6</sup> г/л, 60 мин, 37 °С) – группа исследования 1 и с ГМДП (10<sup>-6</sup> г/л, 60 мин, 37 °С) – группа исследования 2. Тестировалось количество НГ субпопуляций CD66b<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>, CD66b<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>-</sup>, плотность экспрессии рецепторов (MFI), фагоцитарная активность НГ (FC 500 Beckman Coulter, США) до и после культивирования с пептидами.

У детей с ОГО регистрируется субпопуляция НГ CD66b<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> – 30,2 (16,4-34,9) %, с MFI HLA-DR 3,5 (3,3-4,2). Под влиянием ГП выявлено снижение количества НГ-АПК и MFI HLA-DR до 1,7 (1,6-2,2) (p<sub>1,2</sub> > 0,05) за счет связывания ГП с HLA-DR (p > 0,05). Под влиянием ГМДП отмечается значимое повышение MFI CD66b и MFI CD33 рецепторов (p<sub>1,2</sub> < 0,05) в обеих субпопуляциях, отмечается повышение MFI HLA-DR (p > 0,05) на субпопуляции НГ-АПК. Моду-

### Адрес для переписки:

Чудилова Галина Анатольевна  
ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ  
350061, Россия, г. Краснодар,  
ул. Дмитрия Благоева, 14.  
Тел: 8 (918) 410-22-14.  
E-mail: chudilova2015@yandex.ru

### Address for correspondence:

Galina A. Chudilova  
Kuban State Medical University  
14 Dmitry Blagoev St  
Krasnodar  
350061 Russian Federation  
Phone: +7 (918) 410-22-14.  
E-mail: chudilova2015@yandex.ru

### Образец цитирования:

И.В. Нестерова, Г.А. Чудилова, Ю.В. Тетерин  
«Амбивалентность влияния иммунорегуляторных пептидов на антигенпрезентирующую субпопуляцию нейтрофильных гранулоцитов при гнойно-воспалительных заболеваниях *in vitro*» // Российский иммунологический журнал, 2025. Т. 28, № 2. С. 287-294.  
doi: 10.46235/1028-7221-17026-AIV

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

### For citation:

I.V. Nesterova, G.A. Chudilova, Yu.V. Teterin “Ambivalent *in vitro* effect of immunoregulatory peptides on antigen-presenting subsets of neutrophil granulocytes in purulent inflammatory diseases”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2025, Vol. 28, no. 2, pp. 287-294.  
doi: 10.46235/1028-7221-17026-AIV

© Nesterova I.V. et al., 2025  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License  
DOI: 10.46235/1028-7221-17026-AIV

лирующие эффекты ГП и ГМДП на фенотип субпопуляций НГ CD66b<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> и CD66b<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>-</sup> содействуют восстановлению фагоцитарной функции НГ.

Детекция в ПК детей с ОГО НГ «долгоживущей» активированной субпопуляции со свойствами АПК, представляющими АГ Т-лимфоцитам – CD66b<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>, оставляет нерешенный вопрос, будет ли такая трансформация способствовать или замедлять прогрессирование гнойно-воспалительного процесса. Выявленные различные эффекты иммунотропных пептидов в *in vitro*, демонстрируют возможность модулировать фенотип субпопуляции НГ-АПК, способствуя восстановлению эффекторных функции НГ.

*Ключевые слова: нейтрофильные гранулоциты, острый гематогенный остеомиелит, дети, антигенпрезентирующая субпопуляция, гексапептид, глюкозаминилмурамилдипептид*

## AMBIVALENT *IN VITRO* EFFECT OF IMMUNOREGULATORY PEPTIDES ON ANTIGEN-PRESENTING SUBSETS OF NEUTROPHIL GRANULOCYTES IN PURULENT INFLAMMATORY DISEASES

Nesterova I.V.<sup>a,b</sup>, Chudilova G.A.<sup>a</sup>, Teterin Yu.V.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

<sup>b</sup> P. Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** Neutrophilic granulocytes (NG) are functioning as regulators of the immune response. Expression of NG molecules HLA-DR and presentation of antigen to T cells is one of their regulatory mechanisms. The NG dysfunction plays a great role in pathogenesis of acute hematogenous osteomyelitis (AHO) in children. An activated, antigen-presenting NG subset (APC) CD66b<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> was also found in these patients. Therefore, studies of surface NG membrane receptor expression, including HLA-DR, their regulation by peptides, and influence of the latter factors on correction on NG effector functions are of sufficient interest. Our objective was to evaluate the possibility of *in vitro* modulating the phenotype of CD66b<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>-</sup>, CD66b<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> subsets of neutrophilic granulocytes under the influence of hexapeptide (HP) and glucosaminylmuramyl dipeptide (GMDP) in blood cells of children with acute hematogenous osteomyelitis using *in vitro* experimental tests.

Peripheral blood (PB) of 28 children with AHO aged 8-15 years was studied (the study group). 13 healthy children aged 8-15 years comprised the comparison group. To evaluate the effect of peptides, PB of children with AHO was cultured with HP (10<sup>-6</sup> g/L, 60 min, 37 °C): study group 1, and with GMDP (10<sup>-6</sup> g/L, 60 min, 37 °C) – study group 2. The number of NG CD66b<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>, CD66b<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>-</sup> subsets, receptor expression density (MFI) (FC 500 “Beckman Coulter”, USA), phagocytic activity of NG, before and after cultivation were tested with these peptides.

In children with AHO, a subset of NG CD66b<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> is registered in 30.2 (16.4-34.9) %; with MFI, HLA-DR it comprised 3.5 (3.3-4.2) %. Under the influence of HP, a decrease of NG-APC and MFI HLA-DR numbers to 1.7 (1.6-2.2) (p<sub>1,2</sub> > 0.05) was revealed, due to binding of HP to HLA-DR (p > 0.05). Under the influence of GMDP, there is a significant increase in MFI CD66b and MFI CD33 receptors (p<sub>1,2</sub> < 0.05) in both subsets; there is an increase in MFI HLA-DR (p > 0.05) in the NG-APC subset. The modulating effects of HP and GMDP on the phenotype of NG CD66b<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> and CD66b<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>-</sup> subsets may contribute to restoration of the phagocytic function of NG.

We have detected the “long-lived” activated NG subset CD66b<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> with the properties of APC, that can present antigen to T lymphocytes in PB of children with AHO. However, the important question exists, whether such a transformation will promote or slow down the progression of the purulent-inflammatory process? In this study, we have demonstrated *in vitro* the ability of two immunotropic peptides (HP, GMDP) to modulate the phenotype of NG-APC subset, thus potentially promoting recovery of the NG effector functions.

*Keywords: neutrophil granulocytes, acute hematogenous osteomyelitis, children, antigen-presenting subset, hexapeptide, glucosaminylmuramyl dipeptide*



## Введение

Нейтрофильные гранулоциты (НГ) больше не считаются популяцией окончательно дифференцированных, короткоживущих клеток. НГ представлены субпопуляциями с различными функциями, которые определяются в норме и при различных заболеваниях [5]. НГ рассматриваются как потенциальные регуляторы иммунного ответа (ИО) [8]. Функциональная пластичность позволяет НГ устанавливать сложные взаимосвязи с различными клетками иммунной системы (тромбоцитами, дендритными клетками, субпопуляциями лимфоцитов), влияя на их активность медиаторами как предварительно синтезированными, так и вновь синтезированными и, зачастую, определять течение и исход воспалительного процесса в целом [12].

Очевидно, что НГ участвуют в реакциях адаптивного иммунитета, взаимодействуя с Т-клетками. Одним из механизмов является способность НГ экспрессировать молекулы HLA-DR [11]. Было показано, что НГ имеют в секреторных везикулах внутриклеточные запасы молекул HLA-DR и ко-рецепторов CD80 и CD86, которые при взаимодействии с LPS, fMLP, форбол-мири-стат-ацетатом (FMA) транслоцируются в течение 2-5 мин на поверхность клеток вследствие  $Ca^{2+}$ -зависимой перекрестной сшивки Mac-1 (CD11b/CD18) [1]. Экспрессия молекул HLA-DR и ко-рецепторов CD80, CD86 и CD83 у НГ здоровых лиц может быть также вызвана влиянием GM-CSF, IL-3 и  $IFN\gamma$  или их комбинацией, аутологичными Т-клетками, при этом типичные маркеры НГ (CD66b, CD15 и интегрин, включая CD11a/b/c) и функции сохраняются [8]. НГ-АПК присутствуют в ПК у пациентов с раком [15], инфекциями [4, 11] аллергическими и аутоиммунными заболеваниями [14]. Показано, что НГ, экспрессирующие молекулы HLA-DR, могут представлять антигены Т-клеткам  $CD4^+$ , которые в ответ на презентацию вырабатывают иммунорегуляторные цитокины, инициирующие ИО, что может приводить к замедлению развития заболевания или его усугублению [7]. В частности, было обнаружено, что у людей с ревматоидным артритом в синовиальной жидкости выявляются НГ с фенотипом АПК, которые при взаимодействии с Т-клетками вызывают их пролиферацию [14]. Субпопуляция НГ-АПК обнаружены в ПК пациентов с гиперлипидемией и в атеросклеротических бляшках мышей LDLr<sup>-/-</sup>. Клинические данные показывают положительную корреляцию между НГ-АПК и  $CD3^+$ Т-клетками, что подразумевает, что НГ-АПК могут способствовать прогрессированию атеросклероза посредством активации адаптивной иммунной системы [13]. С другой стороны, имеются данные о

том, что долгоживущие НГ-АПК стимулируют и усиливают реакции противоопухолевых эффекторных Т-клеток.

Работа Mysore V. и соавт. показывает, что связывание иммунных комплексов или человеческого конъюгата антитела IgG – Fc $\gamma$ R1b с антигеном, приводит к дифференцировке зрелых НГ в гибридные АПК клетки с фенотипом  $CD14^+HLA-DR^+CD11b^+CD66b^+CD15^{hi}$  в процессе, требующем эндоцитоза Fc $\gamma$ R. Данные НГ-АПК секретируют цитокины, иммуногенные, как классические ДК, и мигрируют в лимфатические узлы, где они взаимодействуют с Т-клетками. Установлено, что для генерации НГ-АПК необходим фактор транскрипции PU.1. Сгенерированные НГ-АПК активируют Т-клетки с противоопухолевыми свойствами, могут быть получены путем введения анти-Fc $\gamma$ R1b, конъюгированного с определенным антигеном, а клональные НГ, несущие неоантигены от пациентов с миелоидными новообразованиями, могут быть преобразованы в иммуногенные НГ-АПК, которые активируют Т-клетки антиген-независимым образом. Эти подходы могут быть использованы в качестве иммунотерапевтических стратегий на основе Т-клеток для лечения рака [12]. Также приведены доказательства того, что сгенерированные НГ-АПК эффективно обрабатывают вакцинные бактериальные токсины и активируют Т-клетки, что предполагает потенциальный способ борьбы с инфекциями. И наоборот, повышение НГ-АПК в крови пациентов с СКВ коррелирует с тяжестью заболевания, что предполагает, что они могут быть патогенными при аутоиммунных расстройствах [12].

Ранее в наших исследованиях при остром гематогенном остеомиелите (ОГО) выявлена и описана субпопуляция НГ-АПК с фенотипом  $CD66b^+CD16^+CD33^+HLA-DR^+$  [2].

ОГО – гнойно-воспалительный процесс, особенностью которого – место локализации (кости, костный мозг, окружающие их мягкие ткани) содержащее все цитокины, необходимые для дифференцировки и созревания миелоидных клеток и лимфоцитов, под действием которых может изменяться ИО [2]. Ведущая роль в патогенезе ОГО принадлежит дисфункциям НГ. Появление на поверхностной мембране НГ при ОГО молекул HLA-DR свидетельствует о праймировании НГ, что предполагает возможность влиять на фенотип НГ, в том числе экспрессию HLA-DR, иными инициирующими факторами и представляет интерес для возможной коррекции их функций.

В этом плане изучение эффектов пептидов с доказанными иммунорегуляторными функциями и разными механизмами действия: синтетического гексапептида (Аргинил- $\alpha$ -Аспартил-Лизил-

Валил-Тирозил-Аргинин) – (ГП), способного связываться с молекулами HLA-DR [10], и глюкозаминилмурамилдипептида (N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамил-L-аланин-D-изоглютамин) – ГМДП, агониста NOD2-рецепторов на фенотип субпопуляций НГ, экспрессирующих рецепторы CD16, CD66b, CD33 и HLA-DR, является перспективным.

**Цель исследования** – оценить эффекты воздействия гексапептида и глюкозаминилмурамилдипептида в эксперименте *in vitro* на субпопуляции CD66b<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>-</sup>, CD66b<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> нейтрофильных гранулоцитов при остром гематогенном остеомиелите у детей.

## Материалы и методы

Проведено изучение образцов ПК 28 детей с ОГО 8-15 лет (4 девочки, 24 мальчика) – группа исследования (ГИ); 13 условно здоровых детей 8-15 лет – группа сравнения (ГС).

Группа исследования 1 (ГИ1) – образцы ПК детей с ОГО культивировали с ГП ( $10^{-6}$  г/л) в течение 60 мин, 37 °С.

Группа исследования 2 (ГИ2) – образцы ПК детей с ОГО культивировали с ГМДП ( $10^{-6}$  г/л) в течение 60 мин, 37 °С.

Для оценки клеточных маркеров использовался цитометр FC 500 Beckman Coulter (США). Оценивали процент субпопуляций одновременно экспрессирующих CD16, CD66b, CD33 и экспрессирующих или не имеющих HLA-DR рецепторы (CD66b<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>НГ, CD66b<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>-</sup>НГ); по интенсивности флуоресценции (MFI) определяли плотность экспрессии молекул до и после инкубации с иммунотропными пептидами.

CD66b (GPI – гликопротеин) – паннейтрофильный маркер, имеет низкую плотность экспрессии, которая значительно повышается при активации клетки [9].

CD16 (FcγIII) рецептор НГ (палочкоядерных и сегментоядерных форм). Повышенная экспрессия CD16 является признаком активации НГ. При тяжело протекающем инфекционном процессе зачастую из костного мозга в кровотоки поступают незрелые формы НГ, о чем говорит отсутствие или низкая экспрессия на их мембране CD16 [3].

CD33 (Siglec-3) представляет собой заякоренный в мембране клеток рецептор, который имеют незрелые клетки миелоидного роста, а также зрелые НГ. Имеет в своем составе участки, богатые тирозином (ITIM), которые выполняют регулируемую роль в ингибировании клеточной активности [6].

HLA-DR – гликопротеин, который отсутствует на мембране циркулирующих НГ. Экспрессия HLA-DR на НГ повышается при активации последних, а также обнаруживается у тканевых форм НГ при воспалении [14].

Проводилась оценка фагоцитарной функции Н по способности НГ элиминировать *S. aureus* (штамм 209). Производился подсчет НГ, поглотивших бактерии – %ФАГ, фагоцитарное число (ФЧ) и фагоцитарный индекс (ФИ); оценивалась киллинговая способность НГ – процент (%П) и индекс (ИП) переваривания.

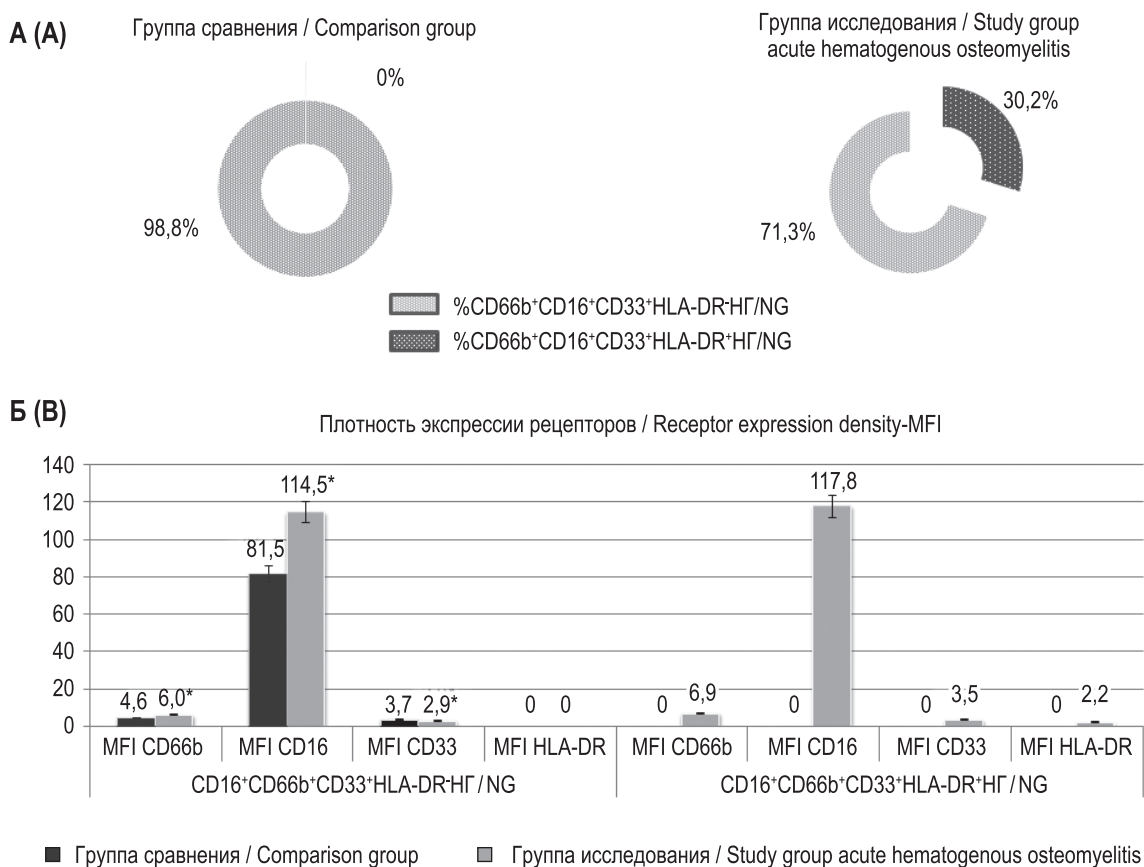
Статистическая обработка осуществлялась в Microsoft Excel 2016 и StatPlus 2020. Результаты представлены в виде медианы и квартильного диапазона – Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ ); Статистические различия анализировались с использованием критерия Манна–Уитни. Значимыми считали различия значений при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Установлено, что в образцах ПК ГС НГ были представлены в 98,8 (98,0-100) % субпопуляцией с фенотипом CD66b<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>-</sup>НГ. По показателю MFI плотность экспрессии молекул составила для CD66b – 4,6 (4,2-5,0), CD33 – 3,7 (3,3-4,6), CD16 – 81,5 (69,2-99,1).

В ГИ были выявлены две субпопуляции НГ: 71,2 (52,5-80,5) % с фенотипом CD66b<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>-</sup> и 30,3 (16,5-34,8) % с фенотипом CD66b<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>, с плотностью экспрессии MFI HLA-DR – 2,2 (1,8-4,0). По отношению к ГС в ГИ выявлено снижение в 1,4 раза численности НГ субпопуляции CD66b<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>-</sup> ( $p < 0,05$ ). Обе субпопуляции отличались от ГС ( $p_{1,2} < 0,05$ ) более высокой плотностью экспрессии молекул CD16 и CD66b. Наблюдалась более высокая плотность экспрессии CD33 – 3,5 (3,3-4,2) ( $p < 0,05$ ) в субпопуляции CD66b<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>НГ, уровень которого не отличался ( $p > 0,05$ ) от ГС в субпопуляции CD66b<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>-</sup>НГ (рис. 1).

Выявленные изменения подтверждают данные литературы о том, что включение НГ в иммунный ответ сопровождается изменением их поверхностного репертуара рецепторов. Об этом свидетельствует мобилизация CD16 и CD66b из внутриклеточных депо клетки, что сопровождается потенцированием фагоцитарной и микробицидной активности НГ. Транслокация CD66b из внутриклеточных компартментов потенцирует протеинкиназу и выработку IL-8, что сопровождается привлечением в очаг воспаления НГ из циркуляторного русла [3]. Одновременно CD66b играет роль рецептора к галектину-3 на CD4<sup>+</sup> наивных Т-клетках и Т-клетках памяти [9]. Вза-



**Рисунок 1. Соотношение (А) и фенотипические характеристики (Б) субпопуляций CD66b<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> и CD66b<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>-</sup> нейтрофильных гранулоцитов при остром гематогенном остеомиелите**

Примечание. \* – отличия показателей ГС и ГИ,  $p < 0,05$ .

Figure 1. Correlation (A) and phenotypic characteristics (B) of subsets CD66b<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> and CD66b<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>-</sup> neutrophil granulocytes in acute hematogenous osteomyelitis

Note. \*, differences in indicators between the comparison group (CG) and the study group (SG),  $p < 0.05$ .

имовлияние НГ и CD4<sup>+</sup> Т-клеток через контакт CD66b-галектин-3 приводит к экспрессии на НГ HLA-DR. Помимо этого, контакт НГ с CD4<sup>+</sup>Т-клетками через связывание HLA-DR и TCR стимулирует секрецию лимфоцитами цитокинов, которые вызывают дополнительную экспрессию HLA-DR на НГ [9].

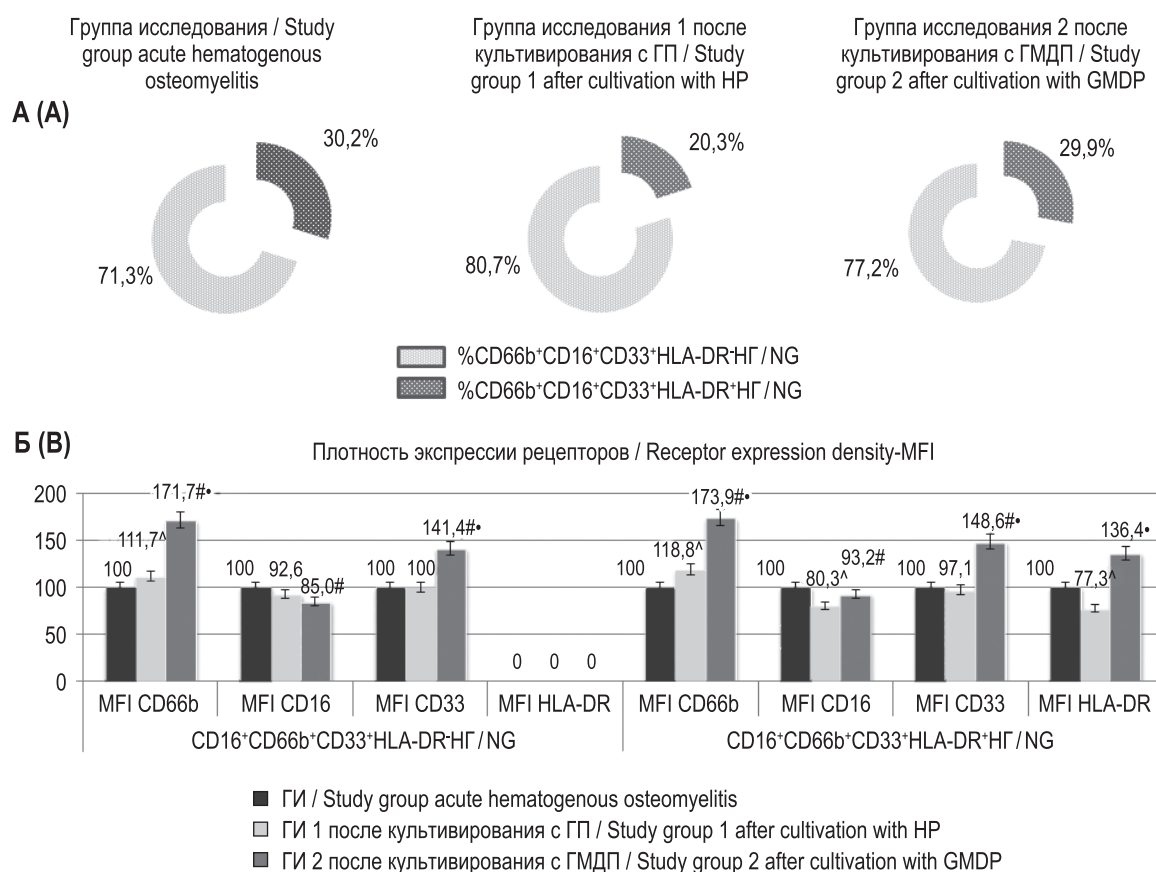
Под влиянием ГП в ГИ1 отмечено снижение доли субпопуляции НГ-АПК до 20,3 (18,7-39,0) % против 30,2 (16,4-34,9) % ( $p > 0,05$ ) до инкубации с ГП и повышение CD66b<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>-</sup> НГ - 80,7 (72,5-84,5) % ( $p > 0,05$ ). Вероятно, перераспределение субпопуляций произошло из-за возможного связывания ГП с HLA-DR на мембране НГ. Кроме того, на НГ субпопуляции CD66b<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> выявлено снижение MFI HLA-DR до 1,7 (1,6-2,2), в 1,4 раза MFI CD16 ( $p < 0,05$ ) в сравнении с показателями ГИ до инкубации ( $p > 0,05$ ) и, напротив, усиление в 1,3 раза плотности экспрессии CD66b – 8,2 (8,0-11,1) ( $p < 0,05$ ). Под действием ГП MFI CD16

и CD66b рецепторов ( $p_{1,2} > 0,05$ ) не изменялась на субпопуляции CD66b<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>-</sup> НГ. Также в обеих субпопуляциях наблюдалось отсутствие влияния ГП на MFI молекул CD33 (рис. 2).

Несколько иные трансформации фенотипа выявлены под действием ГМДП.

Культивирование НГ ПК *in vitro* с ГМДП (ГИ2) не влияло на соотношение НГ исследуемых субпопуляций CD66b<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> и CD66b<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>-</sup>.

В обеих субпопуляциях НГ под влиянием ГМДП было выявлено значимое повышение в 1,7 раз в сравнении с ГИ и в 1,5 раза в сравнении с ГИ1 после инкубации с ГП MFI CD66b ( $p_{1,2} < 0,05$ ), в 1,4 раза в сравнении с ГИ и ГИ1 MFI CD33 ( $p_{1,2} < 0,05$ ), тенденция снижения MFI CD16 ( $p_{1,2} > 0,05$ ). Также под влиянием ГМДП в субпопуляции НГ-АПК – CD66b<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>НГ определена выраженная по значениям медианы тенденция усиления плотности экс-



**Рисунок 2. Эффекты влияния гексапептида и глюкозаминилмурамилдипептида на соотношение (А) и фенотип (Б) субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов при остром гематогенном остеомиелите**

Примечание. <sup>Δ</sup> – отличия показателей ГИ и ГИ 1,  $p < 0,05$ ; # – отличия показателей ГИ и ГИ 2,  $p < 0,05$ ; \* – отличия показателей ГИ 1 и ГИ 2,  $p < 0,05$ .

Figure 2. Effects of hexapeptide and glucosaminylmuramyl dipeptide on the ratio (A) and phenotype (B) of subsets of neutrophil granulocytes in acute hematogenous osteomyelitis

Note. <sup>Δ</sup>, differences between SG and SG 1 indicators,  $p < 0.05$ ; #, differences between SG and SG 2 indicators,  $p < 0.05$ ; \*, differences between SG 1 and SG 2,  $p < 0.05$ .

прессии HLA-DR ( $p > 0,05$ ) как в сравнении с показателями в ГИ, так и была в 1,5 раза выше, чем после влияния ГП (рис. 2).

При исследовании влияния ГП и ГМДП на фагоцитарную функцию НГ у детей с ОГО в системе *in vitro* были выявлены однонаправленные позитивные эффекты восстановления показателей %ФАГ и %П до значений ГС. Под влиянием ГП показан рост %ФАГ до 75,9 (70,1-77,0) % против 51,1 (42,7-58,0) % в ГИ и 54,8 (51,5-57,7) % в ГС ( $p_{1,2} < 0,05$ ); повышение киллинговой эффективности – %П с 41,8 (37,5-44,4) % в ГИ до 57,4 (53,4-61,4) % до показателей ГС – 64,6 (61,0-66,9) ( $p_{1,2} < 0,05$ ) (рис. 3).

Под действием ГМДП также наблюдалось повышение %ФАГ 63,0 (52,0-65,0) % и %П 63,0 (59,3-66,9) до показателей ГС ( $p < 0,05$ ) (рис. 3).

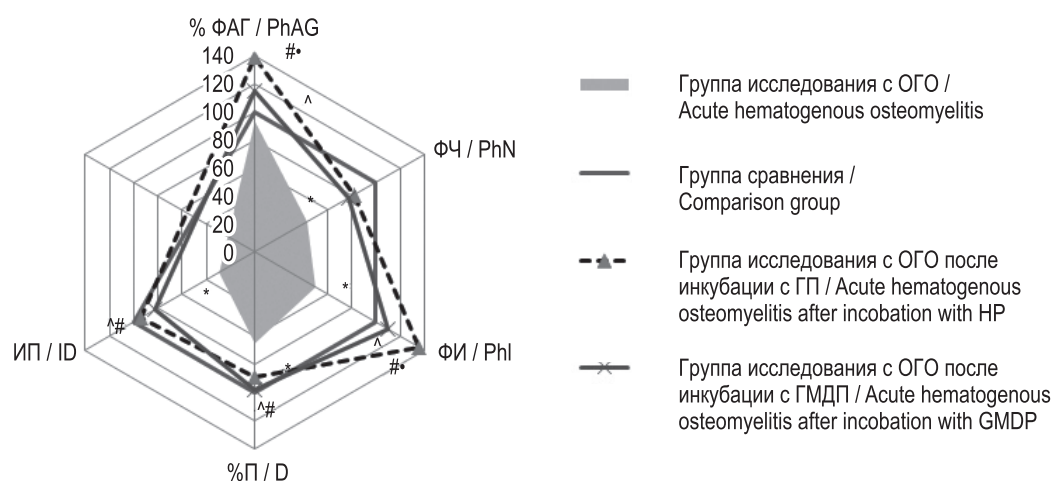
Полученные результаты экспериментального исследования очередной раз показывают

функциональную гибкость НГ и модулирующую роль ГП и ГМДП на популяции НГ CD66b<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>-</sup> и CD66b<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>, что дает возможность использовать иммунорегуляторные пептиды для восстановления дисфункций НГ.

Под влиянием ГМДП отмечается значимое повышение MFI CD 66b и MFI CD33 рецепторов ( $p_{1,2} < 0,05$ ) в обеих субпопуляциях, отмечается тенденция повышения MFI HLA-DR ( $p > 0,05$ ) на субпопуляции НГ-АПК. Роль CD33 на НГ малоизучена. Однако показано, что CD33 связываясь с ИТАМ, содержащими CD16 рецепторами, ингибирует цитотоксическую активность НК-лимфоцитов [6].

Эффекты влияния ГП в большей мере проявляются в отношении изменения фенотипа субпопуляции НГ – АПК. Отмечается повышение плотности экспрессии MFI CD66b ( $p < 0,05$ ),





**Рисунок 3.** Изменение фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов до и после культивирования *in vitro* с иммунорегуляторными пептидами при остром гематогенном остеомиелите у детей

**Примечание.** \* – отличия показателей ГС и ГИ,  $p < 0,05$ ; ^ – отличия показателей ГИ и ГИ 1,  $p < 0,05$ ; # – отличия показателей ГИ 1 и ГИ 2,  $p < 0,05$ ; - – отличия показателей ГИ 1 и ГИ 2,  $p < 0,05$ .

Figure 3. Changes in the phagocytic activity of neutrophil granulocytes before and after cultivation *in vitro* with immunoregulatory peptides in acute hematogenous osteomyelitis in children

Note. \*, differences in indicators between the comparison group (CG) and the study group (SG),  $p < 0.05$ ; ^, differences between SG and SG 1 indicators,  $p < 0.05$ ; #, differences between SG and SG 2 indicators,  $p < 0.05$ ; -, differences between SG 1 and SG 2,  $p < 0.05$ .

снижение MFI CD16 ( $p < 0,05$ ) и MFI HLA-DR ( $p > 0,05$ ).

Модулирующие эффекты ГП и ГМДП на фенотип субпопуляций НГ  $CD66b^+CD16^+CD33^+HLA-DR^+$  и  $CD66b^+CD16^+CD33^+HLA-DR^-$  приводят к восстановлению фагоцитарной функции НГ. Под влиянием ГП и ГМДП увеличение MFI молекулы CD66b ( $p_{1,2} < 0,05$ ), что способствует улучшению хемотаксиса и адгезивных свойств НГ, необходимых для реализации эффекторных функций. Кроме того, ГП статистически значимо уменьшает MFI CD16, снижая гиперактивацию клеток, направленную на цитотоксическую активность, дегрануляцию и формирование NETs.

## Заключение

Факт детекции в ПК детей с ОГО субпопуляции «долгоживущих» активированных НГ с фенотипом  $CD66b^+CD16^+CD33^+HLA-DR^+$ , со свойствами АПК, представляющих АГ Т-лимфоцитам, оставляет перед исследователями нерешенный вопрос: будет ли такая трансформация способствовать или замедлять прогрессирование гнойно-воспалительного процесса. В любом случае, выявленные различные эффекты иммуотропных пептидов в системе *in vitro* демонстрируют возможность модулировать фенотип субпопуляции НГ-АПК, способствуя восстановлению эффекторных функций НГ.

## Список литературы / References

1. Долгушин И.И., Мезенцева Е.А., Савочкина А.Ю., Кузнецова Е.К. Нейтрофил как «многофункциональное устройство» иммунной системы // Инфекция и иммунитет, 2019. Т. 9, № 1. С. 9-38. [Dolgushin I.I., Mezentseva E.A., Savochkina A.Yu., Kuznetsova E.K. Neutrophil as a multifunctional relay in immune system. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2019, Vol. 9, no. 1, pp. 9-38. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2019-1-9-38.
2. Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Тетерин Ю.В., Чичерев Е.А., Чапурина В.Н., Митропанова М.Н. Антигенпрезентирующая субпопуляция  $CD66b^+CD16^+CD33^+HLA-DR^+$  нейтрофильных гранулоцитов при остром остеомиелите у детей: иммуномодулирующие эффекты влияния иммуотропного гексапептида в экспериментальной системе *in vitro* // Медицинская иммунология, 2023. Т. 25, № 4. С. 899-900. [Nesterova I.V., Chudilova G.A., Teterin Yu.V., Chicherev E.A., Chapurina V.N., Mitropanova M.N. Antigen presenting subset of  $CD66b^+CD16^+CD33^+HLA-DR^+$  neutrophilic granulocytes in acute osteomyelitis in children: Immunomodulating effects of immunotropic hexapeptide in an *in vitro* experimental system". *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2023, Vol. 25, no. 4, pp. 899-906. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-APS-2776.

3. Elghetany M.T. Surface antigen changes during normal neutrophilic development: a critical review. *Blood Cells Mol. Dis.*, 2002, Vol. 28, no. 2, pp. 260-274.
4. Fites J.S., Gui M., Kernien J.F., Negro P., Dagher Z., Sykes D.B., Nett J.E., Mansour M.K., Klein B.S. An unappreciated role for neutrophil-DC hybrids in immunity to invasive fungal infections. *PLoS Pathog.*, 2018, Vol. 14, no. 5, e1007073. doi: 10.1371/journal.ppat.1007073.
5. Hellebrekers P. Neutrophil phenotypes in health and disease. *Eur. J. Clin. Investig.*, 2018, Vol. 48, e12943. doi: 10.1111/eci.12943.
6. Hernández-Caselles T., Martínez-Esparza M., Pérez-Oliva A.B., Quintanilla-Cecconi A.M., García-Alonso A., Álvarez-López D.M., García-Peñarrubia P. A study of CD33 (SIGLEC-3) antigen expression and function on activated human T and NK cells: two isoforms of CD33 are generated by alternative splicing. *J. Leukoc. Biol.*, 2006, Vol. 79, no. 1, pp. 46-58.
7. Iking-Konert C., Csekö C., Wagner C., Stegmaier S., Andrassy K., Hänsch G.M. Transdifferentiation of polymorphonuclear neutrophils: acquisition of CD83 and other functional characteristics of dendritic cells. *J. Mol. Med. (Berl.)*, 2001, Vol. 79, no. 8, pp. 464-474.
8. Li Y., Wang W., Yang F., Xu Y., Feng C., Zhao Y. The regulatory roles of neutrophils in adaptive immunity. *Cell Commun. Signal.*, 2019, Vol. 17, no. 1, 147. doi: 10.1186/s12964-019-0471-y.
9. Lin A., Loré K. Granulocytes: new members of the antigen-presenting cell family. *Front. Immunol.*, 2017, Vol. 8, 1781. doi: 10.3389/fimmu.2017.01781.
10. Liu Z., Zheng X., Wang J., Wang E. Molecular analysis of thymopentin binding to HLA-DR molecules. *PLoS One*, 2007, Vol. 2, no. 12, e1348. doi: 10.1371/journal.pone.0001348.
11. Moffat A., Gwyer Findlay E. Evidence for antigen presentation by human neutrophils. *Blood*, 2024, Vol. 143, no. 24, pp. 2455-2463.
12. Mysore V., Cullere X., Mears J., Rosetti F., Okubo K., Liew P.X., Zhang F., Madera-Salcedo I., Rosenbauer F., Stone R.M., Aster J.C., von Andrian U.H., Lichtman A.H., Raychaudhuri S., Mayadas T.N. FcγR engagement reprograms neutrophils into antigen cross-presenting cells that elicit acquired anti-tumor immunity. *Nat. Commun.*, 2021, Vol. 12, 4791. doi:10.1038/s41467-021-24591-x.
13. Soehnlein O., Steffens S., Hidalgo A., Weber C. Neutrophils as protagonists and targets in chronic inflammation. *Nat. Rev. Immunol.*, 2017, Vol. 17, pp. 248-261.
14. Vono M., Lin A., Norrby-Teglund A., Koup R.A., Liang F., Loré K. Neutrophils acquire the capacity for antigen presentation to memory CD4<sup>+</sup> T cells *in vitro* and *ex vivo*. *Blood*, 2017, Vol. 129, no. 14, pp. 1991-2001.
15. Wu Y., Ma J., Yang X., Nan F., Zhang T., Ji S., Rao D., Feng H., Gao K., Gu X., Jiang S., Song G., Pan J., Zhang M., Xu Y., Zhang S., Fan Y., Wang X., Zhou J., Yang L., Fan J., Zhang X., Gao Q. Neutrophil profiling illuminates anti-tumor antigen-presenting potency. *Cell*, 2024, Vol. 187, pp. 1422-1439.e24.

**Авторы:**

**Нестерова И.В.** — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела клинико-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар; профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

**Чудилова Г.А.** — д.б.н., доцент, заведующая отделом клинико-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии Центральной научно-исследовательской лаборатории, профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

**Тетерин Ю.В.** — аспирант кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

**Authors:**

**Nesterova I.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Chief Research Associate, Department of Clinical and Experimental Immunology and Molecular Biology, Central Scientific Research Laboratory, Kuban State Medical University, Krasnodar; Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Adaptology Faculty of Continuing Medical Education of the Medical Institute, P. Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

**Chudilova G.A.**, PhD, MD (Biology), Associate Professor, Head of the Department of Clinical and Experimental Immunology and Molecular Biology of the Central Research Laboratory, Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

**Teterin Yu.Va.**, Postgraduate Student, Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Поступила 26.07.2024  
Принята к печати 06.08.2024

Received 26.07.2024  
Accepted 06.08.2024

## КОРРЕКЦИЯ СОСТОЯНИЯ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ ПРИМЕНЕНИЕМ СПИРУЛИНЫ

Ахмеджанова З.И.<sup>1</sup>, Урунова Д.М.<sup>2</sup>, Ахмеджанов Р.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан

<sup>2</sup> Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, г. Ташкент, Республика Узбекистан

**Резюме.** Поражение иммунной системы при ВИЧ-инфекции носит системный характер, проявляясь глубокой супрессией Т- и В-звеньев клеточного иммунитета. Особое значение в нормальном функционировании всех физиологических систем отводится микроэлементам, которые входят в состав не менее 2000 ферментов, катализирующих множество реакций. Проведено исследование содержания 26 макро- и микроэлементов в волосах пациентов методом нейтронно-активационного анализа в Институте Ядерной Физики АН РУз и состояние иммунного статуса в ИИГЧ АН РУз у 50 пациентов с ВИЧ-инфекцией. Выявлено достоверное снижение Cl, Ca, K, Zn, Fe, Cu, Se, Cr, Ag, Co, Au, Ni, Sr, Ba, Hg, Sb, Cd, Rb. Проведена коррекция состояния ВИЧ-инфицированного и макро-микроэлементов применением биодобавки микроводоросли спирулины – средство природного происхождения. Проведено исследование таблеток Спирулины, выявлено содержание 23 макро-микроэлементов. Результаты исследования показали, что после месячного приема спирулины улучшилось клиническое состояние и качество жизни у 84% пациентов. Повысилась работоспособность, улучшилось общее состояние, со слов пациентов – «повысился жизненный тонус». Улучшились показатели иммунного статуса и макро-микроэлементов.

**Ключевые слова:** ВИЧ, инфекция, иммунный статус, макро-микроэлементы, биодобавка, спирулина

## CORRECTION OF THE CONDITION IN HIV-INFECTED PATIENTS WITH SPIRULINA

Akhmedzhanova Z.I.<sup>a</sup>, Urunova D.M.<sup>b</sup>, Akhmedzhanov R.I.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Institute of Human Immunology and Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

<sup>b</sup> Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases, Tashkent, Republic of Uzbekistan

**Abstract.** The damage to the immune system during HIV infection is of systemic origin, manifesting by deep suppression of the T- and B-links of cellular immunity. Particular importance in the normal functioning

### Адрес для переписки:

Ахмеджанова Зулфия Исмаиловна  
Институт иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан  
100060, Республика Узбекистан, г. Ташкент,  
ул Я. Гулямова, 74.  
E-mail: doc.zulfiya@gmail.com

### Address for correspondence:

Zulfiya I. Akhmedzhanova  
Institute of Human Immunology and Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan  
74 Gulyamov St  
Tashkent  
100060 Republic of Uzbekistan  
E-mail: doc.zulfiya@gmail.com

### Образец цитирования:

З.И. Ахмеджанова, Д.М. Урунова, Р.И. Ахмеджанов  
«Коррекция состояния ВИЧ-инфицированных пациентов применением спирулины» // Российский иммунологический журнал, 2025. Т. 28, № 2. С. 295-298.  
doi: 10.46235/1028-7221-17042-COT

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

### For citation:

Z.I. Akhmedzhanova, D.M. Urunova, R.I. Akhmedzhanov  
“Correction of the condition in HIV-infected patients with Spirulina”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2025, Vol. 28, no. 2, pp. 295-298.  
doi: 10.46235/1028-7221-17042-COT

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

DOI: 10.46235/1028-7221-17042-COT



of all physiological systems is given to microelements, which are cofactors of at least 2000 enzymes that catalyze multiple biochemical reactions. Our study concerned measurement of 26 macro- and microelement contents in the hair of HIV-infected patients. It was carried out using the method of neutron activation analysis at the Institute of Nuclear Physics at the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan. The parameters of immunity were evaluated in 50 patients with HIV infection at the Institute of Human Health (Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan). A significant decrease in Cl, Ca, K, Zn, Fe, Cu, Se, Cr, Ag, Co, Au, Ni, Sr, Ba, Hg, Sb, Cd, Rb was revealed in the group. Correction of this condition in HIV-infected persons and macro- microelement status was attempted using *Spirulina* microalgae as a dietary supplement, a product of natural origin. An analysis of Spirulina tablets was carried out, and the contents of 23 macro-microelements have been specified. The results of our study showed that clinical condition and quality of life was improved in 84% of patients after a month of taking *Spirulina*. Their physical performance was increased, general condition has been improved, and according to the patients, "the vital tone has increased." Indices of immune status and contents of macro-microelements have been also improved.

*Keywords: HIV, infection, immune status, macro-microelements, dietary supplement, Spirulina*

## Введение

Одной из проблем современной медицины является лечение длительно текущих заболеваний, ухудшающих качество жизни человека, приводящих к инвалидизации и смерти. Для ВИЧ-инфекции характерна коморбидность, т. е. наличие у одного больного нескольких заболеваний, в той или иной степени влияющих на исход основного заболевания. Поражение иммунной системы при ВИЧ-инфекции носит системный характер, проявляясь глубокой супрессией Т- и В-звеньев клеточного иммунитета. Отсутствие специфической профилактики, дорогостоящее лечение, социально-экономические последствия дают право отнести это заболевание к глобальным проблемам человечества [2, 4, 6, 7, 9]. Особое значение в нормальном функционировании всех физиологических систем отводится микроэлементам, которые входят в состав не менее 2000 ферментов, катализирующих множество реакций, в том числе иммунных [1].

**Цель исследования** – оценить влияние биодобавки спирулины на состояние ВИЧ-инфицированного пациента.

## Материалы и методы

Исследования проведены у 50 пациентов с ВИЧ-инфекцией, из которых 20 больных составили контрольную группу. У всех обследованных было получено добровольное согласие на проведение исследования. Диагноз «ВИЧ-заболевание» был установлен методами ИФА, иммуноблота, ПЦР. Определение CD4-лимфоцитов проводили в лаборатории РЦ по борьбе со СПИДом на проточном спектрофлюориметре. Проведено исследование содержания 26 макро- и микроэлементов в волосах пациентов методом нейтронно-активационного анализа в Институте Ядерной Физики АН РУз и показателей иммунного статуса в Институте иммунологии и геномики человека АН РУз. Обследованные пациенты были разделены в зависимости от абсолютного числа CD4 лимфоцитов на три группы (1-я группа – CD4 > 500 кл/мкл, 2-я группа – CD4-

200-499 кл/мкл, 3-я группа – CD4 < 200 кл/мкл). 25 пациентов получали спирулину по 3 табл. х 3 раза в течение 1 месяца на фоне стандартной базисной антиретровирусной терапии. Все пациенты сдавали кровь на развернутую иммунограмму в начале исследования и после приема месячного курса спирулины. В течение месяца после проводили мониторинг состояния пациентов.

## Результаты и обсуждение

При анализе результатов исследования было выявлено, что содержание Cl, Ca, K было достоверно снижено во всех трех группах вне зависимости от содержания CD4-лимфоцитов. Причем в общей группе ВИЧ-инфицированных больных имело место достоверное снижение в K ( $138,1 \pm 14,8$  мкг/г) ( $p < 0,01$ ) 2,7 раза, а в 1-й группе больных содержание калия был снижен в 6 раз. Cl был снижен во всех трех группах, но наибольшее снижение в 2 раза отмечено в стадии СПИДа. Ca снижался в 2 раза в первой и третьей группах и повышался во второй группе больных, Na был достоверно снижен у 76% ВИЧ-инфицированных, при этом наибольшее снижение отмечалось в третьей группе ( $264,6 \pm 80,4$ ) ( $p < 0,01$ ). Анализ эссенциальных микроэлементов (Zn, Fe, Cu, I, Mn, Se, Cr), выявил следующие изменения: наибольшее снижение Zn отмечалось во второй группе ВИЧ-инфицированных пациентов ( $157,0 \pm 6,90$ ). Достоверное снижение Fe ( $23,4 \pm 0,90$ ) наблюдалось во всех группах ( $p < 0,05$ ) ВИЧ-инфицированных больных, с наибольшим снижением на конечной стадии, что коррелирует с увеличением количества сопутствующих заболеваний. Cu ( $5,6 \pm 2,4$  мкг/г) был достоверно снижен в 5 раз во всех трех группах ( $p < 0,001$ ). I был повышен в 1-й группе больных в 6 раз ( $p < 0,01$ ). Выявлен достоверный дефицит селена ( $0,35 \pm 0,01$ ). Cr достоверно снижен  $0,43 \pm 0,02$  ( $p < 0,01$ ) у ВИЧ-инфицированных во всех группах. Исследование условно-эссенциальных микроэлементов (Ag, Au, Br, Co, Ni) выявило, что содержание Ag, Co, Au, Ni были достоверно снижены во всех трех группах больных. Известно, что супероксиддисмутаза (СОД) имеют большое значение для де-



токсикации свободных радикалов, она содержит в структуре активного центра ионы Cu, Zn, Mn, Co. Снижение Cu в 5 раз, Co в 3 раза, оказывают свое влияние на снижение антиоксидантной защиты организма и иммунной системы. Анализ условно-токсичных микроэлементов (Sr, Ba, Hg, Sb, Cd, Rb, As, La, Sc, U) обнаружил, что Sr был повышен во всех группах ( $12,76 \pm 1,6$ ) ( $p < 0,05$ ). Содержание Ba было снижено у 63% обследованных. Hg, Sb, As, Cd, Rb были достоверно снижены во всех трех группах. В крови более 90% ртути, кадмия связано с гемоглобином. Сурьма в малых количествах, как и мышьяк, может действовать как стимулятор физиологических процессов, способствует снижению противоопухолевого иммунитета.

Поскольку для осуществления жизненно важных функций у каждого элемента существует свой оптимальный диапазон концентраций, а проведенные нами исследования показали сдвиг содержания макро- и микроэлементов у ВИЧ-инфицированных больных в сторону их снижения, что может спровоцировать нарушения водно-солевого баланса, антиоксидантной и ферментативной систем организма и тем самым усугублять иммунодефицитное состояние у этих пациентов, важна своевременная коррекция макро и микроэлементозов. Для этой цели нами использована биодобавка микроводоросли спирулины – средство природного происхождения (*Spirulina (Arthrospira) platensis*), оказывающее адаптогенное действие на организм. *Spirulina platensis* наряду с высоким (до 62%) содержанием белка содержит почти полный спектр каротиноидов, эссенциальную гамма-линолевую кислоту, целый ряд микроэлементов [3, 5]. Нами методом нейтронно-активационного анализа изучено содержание макро-микроэлементов в биологически активной добавке – Спирулина (Вэйхайская компания развития биотехнологий «Цзыгуан», КНГ) – выявлено 23 макро-микроэлемента (табл. 1).

До начала приема спирулины абсолютные и относительные показатели содержания лимфоцитов у 60% ВИЧ-инфицированных пациентов были ниже референсных значений, а после приема спирулины сниженные относительные показатели наблюдались у 20% и абсолютные показатели у 24% больных ( $p < 0,001$ ). CD4-лимфоциты после приема биодобавки спирулины в течении 1 месяца повысились с 487,9 до 592,1. Результаты анализа средних показателей лейкоцитов до приема спирулины составили  $5679,7 \pm 256,3$  кл/мкл, после –  $6320,0 \pm 401,4$  кл/мкл ( $p > 0,05$ ). До приема спирулины у 60% пациентов абсолютные и у 36,6% относительные показатели лимфоцитов были понижены по сравнению с контрольными значениями. При анализе показателей CD3-лимфоцитов установлено, что средние абсолютные значения до приема спирулины соста-

ТАБЛИЦА 1. СОДЕРЖАНИЕ ЭЛЕМЕНТОВ В 1 ТАБЛЕТКЕ СПИРУЛИНЫ

TABLE 1. CONTENT OF THE ELEMENTS IN 1 TABLET OF SPIRULINA

Элемент Element	мкг/таблетка mcg/tablet	Элемент Element	мкг/таблетка mcg/tablet
As	0,072	K	3300,0
Au	0,00032	La	0,024
Ba	0,62	Mn	4,7
Br	0,31	Na	2800,0
Ca	245,0	Rb	0,42
Ce	0,045	Sb	0,013
Cl	520,0	Sc	0,012
Co	0,054	Sr	4,3
Cr	0,13	Th	0,0087
Cs	0,0079	U	0,019
Fe	120,0	Zn	4,2
Hf	0,010		

вили  $926,08 \pm 58,09$ , после приема –  $1089,2 \pm 93,0$  ( $p > 0,05$ ). Количество пациентов с пониженными показателями абсолютных значений CD3-лимфоцитов было 36,7%, после приема спирулины таких пациентов стало достоверно меньше 20% ( $p < 0,001$ ), у 80% отмечено улучшение абсолютных показателей CD3-лимфоцитов. Абсолютные значения CD4-лимфоцитов после приема спирулины повысились с  $487,7 \pm 32,20$  до  $615,96 \pm 45,0$  кл/мкл ( $p < 0,001$ ). Снизилось количество пациентов с показателями CD4 ниже контрольных значений с 65% до 28% ( $p < 0,001$ ). CD8-лимфоциты были достоверно повышенными у 43,3% пациентов, после приема спирулины количество пациентов достоверно уменьшилось и составило 16% ( $p < 0,001$ ). ИРИ был понижен у 88% пациентов до приема спирулины, после количество пациентов с пониженными показателями ИРИ достоверно уменьшилось до 72%. Естественные клетки-киллеры CD16-лимфоциты до приема были повышены у 80%, в динамике количество пациентов с повышенными показателями достоверно уменьшилось до 20%. CD20-лимфоциты были понижены у 36,6% пациентов, в динамике после приема спирулины количество пациентов с пониженными показателями уменьшилось до 24% ( $p < 0,001$ ). CD38-клетки были повышены 23,3% пациентов до приема Спирулины, после приема количество пациентов с повышенными показателями CD38-лимфоцитов уменьшилось достоверно до 16%. CD95-клетки были повышены у 56,6% до приема спирулины, после приема биодобавки количество пациентов достоверно уменьшилось до 48%. До приема спирулины крупные ЦИК были повышены у 62,9%, мелкие у 77% пациентов, после приема спирули-

ны количество пациентов с повышенными показателями ЦИКов как крупных, так и мелких достоверно уменьшилось до 56%. На фоне проведенного приема спирулины повысился I, Ca, Au, La, Zn. Результаты исследования показали, что после месячного приема спирулины улучшилось клиническое состояние и иммунологические показатели у ВИЧ-инфицированных пациентов, а также повысилось качество жизни у 84% пациентов [10]. Повысилась работоспособность, улучшилось общее состояние, со слов пациентов — «повысился жизненный тонус» [8].

## Заключение

Проведенные исследования показали, что применение биодобавки спирулины у ВИЧ-инфицированных пациентов улучшало их клиническое состояние, которое выражалось в повышении активности, работоспособности, улучшении общего состояния. Также улучшились показатели иммунитета у данной категории пациентов, что дает возможность рекомендовать ее применение как дополнительное лечебное средство, как дополнение к основной терапии.

## Список литературы / References

1. Бахтина Г.Г., Ленко О.А., Суханова С.Е. Микроэлементозы человека и пути коррекции их дефицита // Патология кровообращения и кардиохирургия, 2007. № 4. С. 82-89. [Bakhtina G.G., Lenko O.A., Sukhanova S.E. Human microelementoses and ways to correct their deficiency. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulatory Pathology and Cardiac Surgery*, 2007, no. 4, pp. 82-89. (In Russ.)]
2. Денисенко В.Б., Симованьян Э.М. Иммунопатогенетическая значимость активации и апоптоза иммунокомпетентных клеток при ВИЧ-инфекции у детей // Журнал инфектологии, 2020. Т. 12, № 4. С. 23-28. [Denisenko V.B., Simovanyan E.M. Immunopathogenetic significance of activation and apoptosis of immunocompetent cells during HIV infection in children. *Zhurnal infektologii = Journal of Infectology*, 2020, Vol. 12, no. 4, pp. 23-28. (In Russ.)]
3. Каленик Т.К., Добрынина Е.В., Остапенко В.М., Тори Ясуеши, Хироми Ю. Исследование пигментов сине-зеленой водоросли спирулины платенсис для практического использования в технологиях кондитерских изделий // Вестник ВГУИТ, 2019. Т. 81, № 2. С. 170-176. [Kalenik T.K., Dobrynina E.V., Ostapenko V.M., Tori Yasuyoshi, Hiromi Y. Study of pigments of the blue-green algae spirulina platensis for practical use in confectionery technologies. *Vestnik VGUIT = Bulletin of Voronezh State University of Engineering Technologies*, 2019, Vol. 81, no. 2, pp. 170-176. (In Russ.)]
4. Brenchley J.M., Schacker T.W., Ruff L.E., Price D.A., Taylor J.H., Beilman G.J., Nguyen P.L., Khoruts A., Larson M., Haase A.T., Douek D.C. CD4<sup>+</sup>T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. *J. Exp. Med.*, 2004, Vol. 200, no. 6, pp. 749-759.
5. Belay A., Amer J. The potential Application of *Spirulina (Arthrospira)* as nutritional and therapeutic supplement in health management. *Nutraceutical Assoc.*, 2002, no. 2, pp. 27-49.
6. Deeks S.G. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annu. Rev. Med.*, 2011, Vol. 62, pp. 141-155.
7. Liu P., Overman R.G., Yates N.L., Alam S.M., Vandergrift N., Chen Y., Graw F., Freil S.A., Kappes J.C., Ochsenaubauer C., Montefiori D.C., Gao F., Perelson A.S., Cohen M.S., Haynes B.F., Tomaras G.D. Dynamic antibody specificities and virion concentrations in circulating immune complexes in acute to chronic HIV-1 infection. *J. Virol.*, 2011, Vol. 85, no. 21, pp. 11196-11207.
8. Lu H.K., Hsieh C.C., Hsu J.J., Yang Y.K., Chou H.N. Preventive effects of *Spirulina platensis* on skeletal muscle damage under exercise-induced oxidative stress. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 2006, Vol. 98, no. 2, pp. 220-226.
9. Paiardini M., Muller-Trutwin M. HIV-associated chronic immune activation. *Immunol. Rev.*, 2013, Vol. 254, pp. 78-101.
10. Selmi C., Leung P.S., Fischer L., German B., Yang C.Y., Kenny T.P., Cysewski G.R., Gershwin M.E. The effects of *Spirulina* on anemia and immune function in senior citizens. *Cell. Mol. Immunol.*, 2011, Vol. 8, no. 3, pp. 248-254.

### Авторы:

**Ахмеджанова З.И.** — д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории физиологии иммунитета, Институт иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан

**Урунова Д.М.** — к.м.н., заведующая лабораторией эпидемиологии и инфекционных заболеваний, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, г. Ташкент, Республика Узбекистан

**Ахмеджанов Р.И.** — к.м.н., старший научный сотрудник, Институт иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан

### Authors:

**Akhmedzhanova Z.I.**, PhD, MD (Medicine), Leading Research Associate, Laboratory of Physiology of immunity, Institute of Human Immunology and Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

**Urunova D.M.**, PhD, (Medicine), Head, Laboratory of Epidemiology and Infectious Diseases, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases, Tashkent, Republic of Uzbekistan

**Akhmedzhanov R.I.**, PhD (Medicine), Senior Research Associate, Institute of Human Immunology and Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Поступила 01.08.2024

Принята к печати 06.08.2024

Received 01.08.2024

Accepted 06.08.2024

## **СПОСОБ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ДЕТЕЙ В ПОСТКОВИДНЫЙ ПЕРИОД**

**Махмутов Р.Ф., Дубовая А.В., Лихобабица О.А.**

*ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства  
здравоохранения РФ, г. Донецк, Донецкая Народная Республика, Россия*

**Резюме.** В научной литературе разных стран мира сообщается о возрастающей проблеме постковидного синдрома у детей, влияющего на их качество жизни. Постковидный синдром – клиническое состояние, возникающее спустя несколько недель после эпизода острой COVID-19-инфекции, закончившейся клиническим выздоровлением и характеризующейся неспецифической неврологической симптоматикой, кожными васкулитами, психическими отклонениями и нарушениями функций отдельных органов. Значительные трудности диагностики и лечебно-профилактических мероприятий обуславливает отсутствие точного определения и критериев диагностики, что в настоящий момент позволяет рассматривать постковидный синдром в качестве «диагноза исключения».

Цель исследования – разработать способ комплексной оценки качества жизни детей с постковидным синдромом.

Диагноз «COVID-19-инфекции» устанавливался на основании анамнестических данных, выписок из истории болезней, результатов клинико-лабораторно-инструментальных исследований, консультативных заключений узких специалистов и в соответствии с «МКБ 10-го пересмотра». Объективную оценку КЖ проводили на основании совокупности показателей общих клинических анализов крови и мочи, биохимических показателей, состояния иммунологического статуса, сердечно-сосудистой системы, вегетативной нервной системы, психоэмоционального статуса, состояния когнитивных функций. Изучали исходный вегетативный тонус, уровень запоминания, устойчивость внимания и динамику работоспособности, эффективность работы, степени вработываемости и психической устойчивости, шкалу самооценки уровня тревожности. Для диагностики психофизиологического состояния человека, определения его стремлений и потребностей, ожиданий и установок, волевых способностей и стрессоустойчивости, оценки взаимоотношений с людьми, анализа источников стресса, тревоги, внутренних конфликтов использовали методику Люшера (цветовой тест).

Проведенное авторами исследование подтверждает развитие после COVID-19-инфекции вегетативных, психоэмоциональных и когнитивных нарушений, вызывающих существенный дискомфорт

---

### **Адрес для переписки:**

*Махмутов Равил Фаткулислямович  
ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский  
университет имени М. Горького» Министерства  
здравоохранения РФ  
283003, Россия, Донецкая Народная Республика,  
г. Донецк, пр. Ильича, 16.  
Тел.: 8 (985) 962-88-98.  
E-mail: ravilclassic@yandex.com*

### **Address for correspondence:**

*Ravil F. Makhmutov  
M. Gorky Donetsk State Medical University  
16 Ilyich Ave  
Donetsk, Donetsk People's Republic  
283003 Russian Federation  
Phone: +7 (985) 962-88-98.  
E-mail: ravilclassic@yandex.com*

---

### **Образец цитирования:**

*Р.Ф. Махмутов, А.В. Дубовая, О.А. Лихобабица  
«Способ комплексной оценки качества жизни  
детей в постковидный период» // Российский  
иммунологический журнал, 2025. Т. 28, № 2. С. 299-306.  
doi: 10.46235/1028-7221-17003-AAT  
© Махмутов Р.Ф. и соавт., 2025  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0*

### **For citation:**

*R.F. Makhmutov, A.V. Dubovaya, O.A. Likhobabina  
“An approach to comprehensive assessment of the post-  
COVID quality of life in the children”, Russian Journal  
of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2025,  
Vol. 28, no. 2, pp. 299-306.  
doi: 10.46235/1028-7221-17003-AAT  
© Makhmutov R.F. et al., 2025  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License  
DOI: 10.46235/1028-7221-17003-AAT*

в повседневной жизни у детей и подростков и сохраняющиеся на протяжении значительного времени, что в свою очередь значительно снижает качество жизни у детей и подростков с постковидным синдромом.

Разработанный способ комплексной оценки качества жизни детей с постковидным синдромом направлен на определение четких объективных критериев оценки качества жизни детей с постковидным синдромом, позволяющий в дальнейшем определить не только уровень качества жизни данного контингента пациентов, но и конкретизировать врачебный контроль за всеми детьми и подростками, перенесшими COVID-19-инфекцию, с необходимостью дальнейшего обследования у врача-невролога, врача-психоневролога, нейропсихолога, логопеда, психолога и врача-психиатра.

*Ключевые слова:* COVID-19, постковидный синдром, качество жизни, критерии диагностики, дети

## AN APPROACH TO COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF THE POST-COVID QUALITY OF LIFE IN THE CHILDREN

Makhmutov R.F., Dubovaya A.V., Likhobabina O.A.

*M. Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Donetsk People's Republic, Russian Federation*

**Abstract.** The scientific literature around the world reports on the increasing problem of post-COVID syndrome in children affecting their quality of life. Post-COVID syndrome is a clinical condition that occurs several weeks after an episode of acute COVID-19 infection, which resulted in clinical recovery accompanied by nonspecific neurological symptoms, skin vasculitis, mental disorders and impaired functions of different organs. Significant difficulties in diagnosis and medical and preventive measures are caused by the lack of accurate definitions and diagnostic criteria, which currently allows us to determine post-COVID syndrome as a “diagnosis of exclusion”. The purpose of our present study was to develop an approach to comprehensive assessment of the life quality in children with post-COVID syndrome.

COVID-19 infection was diagnosed on the basis of anamnestic data, medical reports, results of clinical, laboratory and instrumental studies, consulting with narrow specialists, in accordance with the “ICD 10<sup>th</sup> revision”. An objective assessment of QOL was based on a set of indices of general clinical blood and urine tests, biochemical parameters, evaluation of immunological status, cardiovascular system, autonomic nervous system, psychoemotional status, and the state of cognitive functions. We studied the initial vegetative tone, the level of memorization, the stability of attention and the performance dynamics, work efficiency, degree of working ability and mental stability, self-assessment scale for the anxiety levels. To diagnose the psychophysiological state of the persons, determine their requests and needs, expectations and attitudes, volitional abilities and stress coping, to assess relationships with people, analyze sources of stress, anxiety, and internal conflicts, the Lusher method (color test) was used.

The study has shown development of vegetative, psychoemotional and cognitive disorders after COVID-19 infection, which cause significant discomfort in daily life in children and adolescents which persist for a considerable time, which, in turn, significantly reduces the quality of life in children and adolescents with post-COVID syndrome.

The developed method of comprehensive quality of life assessment in the children with post-COVID syndrome is aimed at determining clear objective criteria for assessing the quality of life, thus allowing further evaluation of life quality in this patient population, but also specify medical control over all children and adolescents, and those who suffered from COVID-19, and require further observation by neurologists, psychoneurologists, neuropsychologists, speech therapist, psychologist and psychiatrist.

*Keywords:* COVID-19, post-COVID syndrome, quality of life, diagnostic criteria, children



## Введение

Постковидный синдром (ПКС) – клиническое состояние, возникающее спустя несколько недель после эпизода острой COVID-19-инфекции, закончившейся клиническим выздоровлением и характеризующееся неспецифической неврологической симптоматикой, кожными васкулитами, психическими отклонениями и нарушениями функций отдельных органов. Среди проявлений ПКС преобладают астенический, вегетативный, гастроинтестинальный синдромы, синдром гематологических нарушений (длительное сохранение повышенных показателей СРБ, ферритина, D-димера, анемии), кожные высыпания, а также мультисистемный воспалительный синдром (лихорадка, полиорганная недостаточность, нарушения ритма сердца и др.) [1, 3, 4, 5, 7, 9, 10]. Среди проявлений ПКС по данным многочисленных исследований превалируют когнитивная дисфункция или «мозговой туман» (невнимательность, трудности с концентрацией внимания или памятью), физическая усталость/низкая выносливость, головная боль, астения, нарушения сна и психопатологическая симптоматика [2, 6, 7, 8, 9, 11].

Значительные трудности диагностики и лечебно-профилактических мероприятий обуславливают отсутствие точных критериев диагностики, что в настоящий момент позволяет рассматривать ПКС в качестве «диагноза исключения» [3, 6, 9, 10].

**Цель исследования** – разработать способ комплексной оценки качества жизни детей с постковидным синдромом.

## Материалы и методы

Диагноз «COVID-19 инфекции» устанавливался на основании анамнестических данных, выписок из истории болезней, результатов клинико-лабораторно-инструментальных исследований, консультативных заключений узких специалистов и в соответствии с «МКБ 10-го пересмотра».

Объективную оценку КЖ проводили на основании совокупности показателей общих клинических анализов крови и мочи, биохимических показателей, состояния иммунологического статуса, сердечно-сосудистой системы, вегетативной нервной системы, психоэмоционального статуса, состояния когнитивных функций.

Изучали исходный вегетативный тонус (методика Вейна А.М. в модификации Болоконь Н.А.,

1987), уровень запоминания (методика Лурья А.Р.), устойчивость внимания и динамику работоспособности (таблица Шульте), эффективность работы, степени вработываемости и психической устойчивости (методика Козыревой А.Ю., 1995), шкалу самооценки уровня тревожности (методика Спилберга–Ханина, 1976). Для диагностики психофизиологического состояния человека, определения его стремлений и потребностей, ожиданий и установок, волевых способностей и стрессоустойчивости, оценки взаимоотношений с людьми, анализа источников стресса, тревоги, внутренних конфликтов использовали методику Люшера (цветовой тест).

Родители пациента и сами дети были информированы о цели исследования и дали добровольное информированное согласие на участие в нем.

## Результаты и обсуждение

КЖ оценивается по специальному опроснику «Качество жизни детей с постковидным синдромом» (табл. 1), ответы на который отражают субъективную оценку КЖ детьми.

Анализ заполненной анкеты начинают с оценки жизнеугрожающих симптомов, отраженных в вопросах 1.1-1.4, 2.1-2.4, 4, 5.1-5.2, 6. Баллы за эти симптомы умножают на 2. Затем суммируют все баллы и, согласно шкале, представленной в таблице 2, оценивают КЖ детей с ПКС.

Объективную оценку КЖ проводят на основании совокупности показателей общих клинических анализов крови и мочи, биохимических показателей, состояния иммунологического статуса, сердечно-сосудистой системы, вегетативной нервной системы, психоэмоционального статуса, состояния когнитивных функций, выраженных в баллах (табл. 3).

Сумма баллов субъективных и объективных показателей составляет комплексную оценку КЖ детей с ПКС (абсолютный показатель КЖ).

Относительный показатель КЖ детей с ПКС определяется по формуле:

$$КЖ_{\%} = 100 \times (1 - КЖ/КЖ_{\max}),$$

где  $КЖ_{\%}$  – показатель КЖ ребенка с ПКС в процентах;  $КЖ$  – абсолютный показатель КЖ ребенка с ПКС в баллах;  $КЖ_{\max}$  – абсолютный показатель максимальной оценке КЖ (204 балла).

При значении относительного показателя КЖ у ребенка с ПКС в пределах 70-100% оценивается как удовлетворительное – «не сниженное», 31-69% – как «умеренно сниженное», ≤ 30% – как «значительно сниженное».

ТАБЛИЦА 1. СПЕЦИАЛЬНЫЙ ОПРОСНИК «КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ДЕТЕЙ С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ»

TABLE 1. A SPECIAL QUESTIONNAIRE "QUALITY OF LIFE OF CHILDREN WITH POST-COVID SYNDROME"

Вопросы Questions	Баллы Points			
	0	1	2	3
<b>1. Мешает ли тебе жить головная боль? (укажи ее локализацию)</b> Does headache interfere with your life? (indicate its location):				
1.1. височные области / temporal regions				
1.2. затылочная / occipital				
1.3. теменные / parietal				
1.4. лобная область / frontal region				
<b>2. Когда возникает головная боль? / When does a headache occur?</b>				
2.1. после физической нагрузки / after physical activity				
2.2. после умственной нагрузки, уроков / after mental stress, lessons				
2.3. в душном помещении, транспорте / in a stuffy room, transport				
2.4. при перемене погоды / when the weather changes				
<b>3. Беспокоят ли тебя головокружения? / Are you worried about dizziness?</b>				
<b>4. Чувствуешь ли ты перебои в работе сердца?</b> Do you feel interruptions in your heart function?				
<b>5. Возникает ли у тебя боль в области сердца? Если да, то какого характера?</b> Do you have pain in the heart area? If yes, what type?				
5.1. колющая / stabbing				
5.2. давящая / pressing				
<b>6. Беспокоят ли тебя боль или стеснение в груди?</b> Are you bothered by pain or tightness in your chest?				
<b>7. Чувствуешь ли ты ежедневное повышение температуры?</b> Do you feel your temperature rise every day?				
<b>8. Беспокоят ли тебя боли в мышцах и/или суставах? /</b> Do you have pain in your muscles and/or joints?				
<b>9. Беспокоят ли тебя изменения обоняния и вкуса?</b> Do changes in your sense of smell and taste bother you?				
<b>10. Беспокоят ли тебя боль в животе, нарушения стула, потеря аппетита?</b> Are you worried about abdominal pain, bowel movements, loss of appetite?				
<b>11. Беспокоит ли тебя ухудшение (нарушение) сна?</b> Are you worried about worsening (disturbed) sleep?				
<b>12. Тебя беспокоит быстрая утомляемость, общая слабость?</b> Are you worried about fatigue or general weakness?				
<b>13. Возникает ли у тебя одышка во время физической нагрузки?</b> Do you experience shortness of breath during physical activity?				
<b>14. Чувствуешь ли ты себя сильным? / Do you feel strong?</b>				
<b>15. Возникает ли у тебя плохое настроение? / Are you in a bad mood?</b>				
<b>16. Тяжело тебе выполнять физические нагрузки?</b> Is it difficult for you to do physical activity?				
<b>17. Тебе тяжело сосредоточиться на выполнении уроков?</b> Do you find it difficult to concentrate on doing your homework?				
<b>18. Бывают у тебя раздражительность, злость, обида?</b> Do you ever feel irritable, angry, or resentful?				
<b>19. Стало ли тебе трудно запоминать учебный материал?</b> Have you found it difficult to remember study material?				

Примечание. 0 – никогда, 1 – иногда, 2 – часто, 3 – постоянно.

Note. 0, never; 1, sometimes; 2, often; 3, constantly.

**ТАБЛИЦА 2. ШКАЛА ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ДЕТЕЙ С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СУММЫ БАЛЛОВ, СНИЖАЮЩИХ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ**

TABLE 2. A SCALE FOR ASSESSING THE QUALITY OF LIFE OF CHILDREN WITH POSTCOVID SYNDROME, DEPENDING ON THE AMOUNT OF POINTS THAT REDUCE THE QUALITY OF LIFE

Интервал Interval	Баллы, снижающие качество жизни Scores that reduce quality of life	Оценка качества жизни Quality of life assessment
1	0-15	<b>Отличное</b> Excellent
2	16-29	<b>Хорошее</b> Good
3	30-45	<b>Удовлетворительное</b> Satisfactory
4	≥ 46	<b>Неудовлетворительное</b> Unsatisfactory

**ТАБЛИЦА 3. ПОКАЗАТЕЛИ ОБЪЕКТИВНОГО СОСТОЯНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ**

TABLE 3. INDICATORS OF THE OBJECTIVE STATE OF THE QUALITY OF LIFE ACCORDING TO THE RESULTS OF AN ADDITIONAL SURVEY

Показатель Indicator	Баллы Points			
	0	1	2	3
<b>20. Выраженность жалоб (0 – отсутствуют, 1 – незначительные, 2 – умеренно выраженные, 3 – значительные)</b> Severity of complaints (0, none; 1, minor; 2, moderate; 3, significant)				
<b>21. Изменения в клиническом анализе крови: 0 – отсутствие изменений, 1 – легкая степень активности воспалительного процесса, 2 – средняя степень активности воспалительного процесса, 3 – высокая степень активности воспалительного процесса</b> Changes in the clinical blood test: 0, no changes, 1, mild inflammatory process activity; 2, moderate inflammatory process activity; 3, high inflammatory process activity				
<b>22. Изменения в клиническом анализе мочи: 0 – отсутствие изменений, 1 – легкая степень протеинурии, лейкоцитурии и гематурии, 2 – средняя степень протеинурии, лейкоцитурии и гематурии, 3 – выраженная степень протеинурии, лейкоцитурии и гематурии</b> Changes in clinical urine analysis: 0, no changes; 1, mild proteinuria, leukocyturia and hematuria; 2, moderate proteinuria, leukocyturia and hematuria; 3, severe proteinuria, leukocyturia and hematuria				
<b>23. Изменения на ЭКГ (0 – отсутствуют, 1 – нарушения ритма, 2 – признаки поражения (воспалительного или ишемического) миокарда)</b> Changes on the ECG (0, none; 1, rhythm disturbances; 2, signs of damage (inflammatory or ischemic) to the myocardium)				
<b>24. Изменения на ЭхоКГ (0 – отсутствуют, 1 – воспалительные поражения миокарда)</b> Changes on EchoCG (0, none; 1, inflammatory myocardial lesions)				
<b>25. Биохимические показатели (0 – норма, 1 – минимальные изменения, 2 – умеренные, 3 – значительные)</b> Biochemical parameters (0, normal; 1, minimal changes; 2, moderate; 3, significant)				
1) СРБ / SRB				
2) прокальцитонин / procalcitonin				
3) ферритин / ferritin				
4) IL-6				

Таблица 3 (продолжение)  
Table 3 (continued)

Показатель Indicator	Баллы Points			
	0	1	2	3
5) тропонин / troponin				
6) D-димер, коагулограмма / D-dimer, coagulogram				
7) протеинограмма / proteinogram				
8) трансаминазы / transaminases				
9) холестерин / cholesterol				
10) креатинин, мочеви́на / creatinine, urea				
11) амилаза / amylase				
12) Na				
13) K				
26. Иммунологический статус (0 – норма, 1 – минимальные изменения, 2 – умеренные, 3 – значительные) Immunological status (0, normal, 1, minimal changes, 2, moderate, 3, significant)				
1) IgM SARS-CoV-2				
2) IgG SARS-CoV-2				
27. УЗИ внутренних органов (0 – без патологии, 1 – минимальные изменения, 2 – умеренные, 3 – значительные) Ultrasound of internal organs (0, no pathology; 1, minimal changes; 2, moderate; 3, significant)				
28. Исходный вегетативный тонус (0 – относительное равновесие, 1 – минимальные ваго- или симпатикотония, 2 – умеренные ваго- или симпатикотония, 3 – значительные ваго- или симпатикотония) Initial autonomic tone (0, relative balance, 1, minimal vago- or sympathicotonia, 2, moderate vago- or sympathicotonia, 3, significant vago- or sympathicotonia)				
29. Вегетативная обеспеченность (0 – норма, 1 – гиперсимпатикотонический вариант, 2 – асимпатикотонический, 3 – гипердиастолический или смешанный варианты) Autonomic capacity (0, normal; 1, hypersympathicotonic; 2, asympathicotonic; 3, hyperdiastolic or mixed)				
30. Нарушения психо-эмоционального состояния по данным опросника Седнева В.В. (0 – отсутствуют, 1 – незначительно выражены, 2 – умеренно выражены, 3 – значительно выражены) Violations of the psycho-emotional state according to the questionnaire of Sednev V.V. (0, absent; 1, slightly expressed; 2, moderately expressed; 3, significantly expressed)				
1) тревога / anxiety				
2) астения / asthenia				
3) депрессия / depression				
4) нарушение сна / sleep disorder				
5) вегетативные нарушения / autonomic disorders				
31. Уровень тревожности Спилберга–Ханина (0 – низкий, 1 – умеренный, 2 – высокий) / Spielberg–Hanin anxiety level (0, low; 1, moderate; 2, high):				
1) ситуативная / situational				
2) личностная / personal				
32. Определение устойчивости внимания и динамики работоспособности по таблице Шульте Determination of stability of attention and dynamics of performance according to the Schulte table:				



Таблица 3 (окончание)  
Table 3 (continued)

Показатель Indicator	Баллы Points			
	0	1	2	3
<b>1) Эффективность работы (0 – высокая, 1 – незначительно снижена, 2 – умеренно снижена, 3 – значительно снижена)</b> Operational efficiency (0, high; 1, slightly reduced; 2, moderately reduced; 3, significantly reduced)				
<b>2) Степень вработываемости (0 – высокая, 1 – низкая)</b> Degree of workability (0, high; 1, low)				
<b>3) Психическая устойчивость (0 – высокая, 1 – низкая)</b> Mental toughness (0, high; 1, low)				
<b>33. Уровень запоминания по методике Лурия А.Р. (0 – высокий, 1 – средний, 2 – ниже среднего, 3 – низкий) / Level of memorization according to the method of Luria A.R. (0, high; 1, average; 2, below average; 3, low)</b>				

## Выводы

Разработанный способ комплексной оценки качества жизни детей с постковидным синдромом (свидетельство о рационализаторском предложении выдано ГОО ВПО «ДОННМУ им. М. Горького», 24.03.2023, № 6607) [6, 9] направлен

на определение четких объективных критериев оценки качества жизни у детей с постковидным синдромом, позволяющий конкретизировать обследование у врача-невролога, врача-психоневролога, нейропсихолога, логопеда, психолога и врача-психиатра.

## Список литературы / References

1. Баймухамбетова Д.В., Горина А.О., Румянцев М.А., Шихалева А.А., Эль-Тарави Я.А., Бондаренко Е.Д., Капустина В.А., Мунблит Д.Б. Постковидное состояние у взрослых и детей // Пульмонология. 2021. Т. 31, № 5. С. 562-570. [Baimukhambetova D.V., Gorina A.O., Romyantsev M.A., Shikhaleva A.A., El-Taravi Ya.A., Bondarenko E.D., Kapustina V.A., Munblit D.B. Post-covid in adults and children. *Pulmonologiya = Pulmonologiya*, 2021, Vol. 31, no. 5, pp. 562-570. (In Russ.)]
2. Балыкова Л.А., Ширманкина М.В., Владимиров Д.О., Науменко Е.И., Самошкина Е.С., Чернышова Р.А. Постковидный синдром у детей и подростков: обзор литературы и описание клинического наблюдения // РМЖ. Мать и дитя, 2022. Т. 5, № 4. С. 366-372. [Balykova L.A., Shirmankina M.V., Vladimirov D.O., Naumenko E.I., Samoshkina E.S., Chernyshova R.A. Post-covid syndrome in children and adolescents: literature review and description of clinical follow-up. *RMZh. Mat i ditya = RMJ. Mother and Child*, 2022, Vol. 5, no. 4, pp. 366-372. (In Russ.)]
3. Захарова И.Н., Османов И.М., Творогова Т.М., Бережная И.В., Махаева А.В. Постковидный синдром у детей в структуре COVID-19 // Педиатрия. Consilium Medicum, 2022. № 1. С. 8-14. [Zaharova I.N., Osmanov I.M., Tvorogova T.M., Berezhnaya I.V., Mahaeva A.V. Post-coivid syndrome in children in the structure of COVID-19. *Pediatriya. Consilium Medicum = Pediatrics. Consilium Medicum*, 2022, no. 1, pp. 8-14. (In Russ.)]
4. Иванова О.Н. Постковидный синдром у детей // Международный научно-исследовательский журнал. 2021. Т. 111, № 9. С. 35-39. [Ivanova O.N. Post-coivid syndrome in children. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal = International Research Journal*, 2021, Vol. 111, no. 9, pp. 35-39. (In Russ.)]
5. Лихобабина О.А., Бобровицкая А.И., Махмутов Р.Ф., Пошехонова Ю.В., Захарова Л.А. Постковидный синдром, этиопатогенез органических поражений у детей, проживающих в условиях локального военного конфликта // Военная и тактическая медицина, медицина неотложных состояний, 2023. Т. 8, № 1. С. 5-13. [Lihobabina O.A., Bobrovickaya A.I., Mahmutov R.F., Poshekhonova Yu.V., Zaharova L.A. Post-coivid syndrome, etiopathogenesis of organ lesions in children living in local military conflict. *Voennaya i takticheskaya meditsina, meditsina neotlozhnykh sostoyaniy = Military and Tactical Medicine. Emergency Medicine*, 2023, Vol. 8, no. 1, pp. 5-13. (In Russ.)]
6. Махмутов Р.Ф., Лихобабина О.А., Пошехонова Ю.В. К вопросу оценки проявлений постковидного синдрома и качества жизни у ребенка (Клинический случай) // Архив клинической и экспериментальной медицины, 2023. Т. 32, № 3. С. 60-65. [Mahmutov R.F., Lihobabina O.A., Poshekhonova Yu.V. To the issue

of assessing the manifestations of post-covid syndrome and the quality of life in a child (Clinical case). *Arkhiv klinicheskoy i eksperimentalnoy meditsiny = Archive of Clinical and Experimental Medicine*, 2023, Vol. 32, no 3, pp. 60-65. (In Russ.)]

7. Налетов А.В., Каспир Д.В., Курешева О.А. Патогенетические основы постковидного синдрома раздраженного кишечника (обзор литературы) // Вестник неотложной и восстановительной хирургии, 2021. Т. 6, № 4. С. 114-120. [Naletov A.V., Kaspir D.V., Kurysheva O.A. Pathogenetic basis of post-covid irritable bowel syndrome (literature review). *Vestnik neotlozhnoy i vosstanovitel'noy khirurgii = Bulletin of Urgent and Recovery Surgery*, 2021, Vol. 6, no. 4, pp. 114-120. (In Russ.)]

8. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. Коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей (состояние на июнь 2020) // Педиатрическая фармакология, 2020. Т. 17, № 3. С. 162-178. [Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A. Coronavirus infection (COVID-19) in children (condition as of June 2020). *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*, 2020, Vol. 17, no. 3, pp. 162-178. (In Russ.)]

9. Пошехонова Ю.В., Лихобабица О.А., Махмутов Р.Ф., Бобровицкая А.И. Некоторые нейровегетативные проявления постковидного синдрома у детей (клинический случай) // Медико-социальные проблемы семьи, 2023. Т. 28, № 1. С. 104-108. [Poshekhonova Yu.V., Lihobabina O.A., Makhmutov R.F., Bobrovickaya A.I. Some neurovegetative manifestations of post-covid syndrome in children (clinical case). *Mediko-sotsialnye problemy semyi = Medical and Social Problems of Family*, 2023, Vol. 28, no. 1, pp. 104-108. (In Russ.)]

10. Серебрякова Е.Н., Жмаева Л.И. К вопросу о постковидном синдроме у детей и подростков: подходы к терминологии, патогенезу, клинике, диагностике и лечению // Антибиотики и химиотерапия, 2022. Т. 67, № 11-12. С. 51-55. [Serebryakova E.N., Zhmaeva L.I. To the question of post-covid syndrome in children and adolescents: approaches to terminology, pathogenesis, clinic, diagnosis and treatment. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*, 2022, Vol. 67, no. 11-12, pp. 51-55. (In Russ.)]

11. Taquet M., Geddes J.R., Husain M., Luciano S., Harrison P.J. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry*, 2021, Vol. 8, no. 5, pp. 416-427.

---

**Авторы:**

**Махмутов Р.Ф.** — д.м.н., профессор кафедры педиатрии № 2 ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения РФ, г. Донецк, Донецкая Народная Республика, Россия

**Дубовая А.В.** — д.м.н., заведующая кафедрой педиатрии № 3 ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения РФ, г. Донецк, Донецкая Народная Республика, Россия

**Лихобабица О.А.** — к.м.н., доцент кафедры общественного здоровья, здравоохранения, экономики здравоохранения ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения РФ, г. Донецк, Донецкая Народная Республика, Россия

**Authors:**

**Makhmutov R.F.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Pediatrics No. 2, M. Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Donetsk People's Republic, Russian Federation

**Dubovaya A.V.**, PhD, MD (Medicine), Head, Department of Pediatrics No. 3, M. Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Donetsk People's Republic, Russian Federation

**Likhobabina O.A.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Public Health, Healthcare, Health Economics, M. Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Donetsk People's Republic, Russian Federation

---

Поступила 01.07.2024

Отправлена на доработку 30.07.2024

Принята к печати 06.08.2024

---

Received 01.07.2024

Revision received 30.07.2024

Accepted 06.08.2024

## ОСОБЕННОСТИ БИОХИМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ

Садовский И.С.<sup>1</sup>, Круглова О.С.<sup>2</sup>, Савченко А.А.<sup>1</sup>, Собко Е.А.<sup>2</sup>,  
Каспаров Э.В.<sup>1</sup>, Демко И.В.<sup>2</sup>, Борисов А.Г.<sup>1</sup>

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

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

**Резюме.** Пандемия COVID-19, начавшаяся в декабре 2019 года, была вызвана новым коронавирусом SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 представляет собой оболочечный вирус, содержащий геном одной положительной цепи и использующий ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2) в качестве рецептора входа в клетку. Нацеленность SARS-CoV-2 на несколько тканей, экспрессирующих ACE2, объясняет мультифакториальность симптомов: лихорадка, сухой кашель, миалгия, усталость и одышка. Данная симптоматика не всегда прекращается после перенесенного COVID-19, и симптомы могут появиться вновь в течение 12 недель, что говорит о развитии постковидного синдрома (Post-COVID syndrome, Long COVID). Ввиду обширной симптоматики, коморбидности пациентов, клиническая диагностика постковидного синдрома затруднена. Целью исследования является выделение патогномоничных показателей биохимического анализа крови у реконвалесцентов, указывающих на развитие постковидного синдрома.

**Пациенты и дизайн исследования.** Было проведено ретроспективное обсервационное одномоментное исследование 373 историй болезни и амбулаторных карт больных, перенесших COVID-19 не более 12 недель назад. Исходное течение заболевания (болезнь) оценивалось с использованием шкалы клинического прогрессирования ВОЗ (WHO Clinical Progression Scale). Тяжесть постковидного синдрома (исход) оценивалась по шкале функционального состояния после COVID-19 (PCFS). Все исследуемые разделены на четыре группы, в наименовании которых отражена тяжесть COVID-19 и тяжесть постковидного состояния: 1-я группа «легкий COVID-19 / 0-2-й класс PCFS», 2-я группа «легкий COVID-19 / 3-4-й класс PCFS», 3-я группа «средний и тяжелый COVID-19 / 0-2-й класс

---

### Адрес для переписки:

Садовский Иван Сергеевич  
Научно-исследовательский институт медицинских  
проблем Севера  
660022, Россия, г. Красноярск,  
ул. Партизана Железняка, 3г.  
Тел.: 8 (902) 011-57-15.  
E-mail: sadovskii24@rambler.ru

### Address for correspondence:

Ivan S. Sadowski  
Research Institute of Medical Problems of the North  
3g Partizan Zhelezniak St.  
Krasnoyarsk  
660022 Russian Federation  
Phone: +7 (902) 011-57-15.  
E-mail: sadovskii24@rambler.ru

---

### Образец цитирования:

И.С. Садовский, О.С. Круглова, А.А. Савченко,  
Е.А. Собко, Э.В. Каспаров, И.В. Демко, А.Г. Борисов  
«Особенности биохимического анализа крови у  
пациентов, перенесших новую коронавирусную  
инфекцию» // Российский иммунологический журнал,  
2025. Т. 28, № 2. С. 307-314.  
doi: 10.46235/1028-7221-17019-FOC

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

### For citation:

I.S. Sadowski, O.S. Kruglova, A.A. Savchenko, E.A. Sobko,  
E.V. Kasparov, I.V. Demko, A.G. Borisov “Features of  
clinical blood biochemistry in patients who have suffered a  
new coronavirus infection”, Russian Journal of Immunology/  
Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2025, Vol. 28, no. 2,  
pp. 307-314.  
doi: 10.46235/1028-7221-17019-FOC

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

DOI: 10.46235/1028-7221-17019-FOC

PCFS», 4-я группа «средний и тяжелый COVID-19 / 3-4-й класс PCFS». Выборку описывали путем вычисления медианы (Me) и межквартильного размаха в виде  $Q_1$  и  $Q_3$  ( $Q_{0.25}$ - $Q_{0.75}$ ). Достоверность различий между независимыми выборками оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни и t-критерия Стьюдента.

В биохимическом анализе крови уровень АЛТ в группе 1 был выше, чем в группах 2 и 4, а уровень АСТ во 2-й группе выше, чем в группах 1 и 3. Показатели уровня общего холестерина и ЛПНП не показали статистически достоверных различий между группами. Показатели креатинина в группе 3 выше, чем в группе 1, в группе 4 ниже, чем в других группах. Значительные различия наблюдались при качественной оценке CRP. Исследуемых с повышенным уровнем CRP в группах 2 и 4 было в 2-3 раза больше, чем в группе 1.

Минимальный биохимический профиль, включающий в себя оценку уровня трансаминаз и креатинина, качественную или количественную оценку С-реактивного белка, способен указать на развитие хронического воспаления. Пациентам данной группы необходимо пройти дополнительное обследование – общий анализ мочи и определение уровня альбумина в моче, динамический подсчет СКФ – для профилактики развития стойкого повреждения функции почек.

*Ключевые слова: постковидный синдром, креатинин, АЛТ, АСТ, С-реактивный белок, скорость клубочковой фильтрации, острое повреждение почек*

## FEATURES OF CLINICAL BLOOD BIOCHEMISTRY IN PATIENTS WHO HAVE SUFFERED A NEW CORONAVIRUS INFECTION

Sadowski I.S.<sup>a</sup>, Kruglova O.S.<sup>b</sup>, Savchenko A.A.<sup>a</sup>, Sobko E.A.<sup>b</sup>,  
Kasparov E.V.<sup>a</sup>, Demko I.V.<sup>b</sup>, Borisov A.G.<sup>a</sup>

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

<sup>b</sup> V. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

**Abstract.** COVID-19 pandemic, which began in December 2019, was caused by the new coronavirus SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 is a shell virus containing a single positive chain genome and using angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) as a cell entry receptor. The targeting of SARS-CoV-2 on several tissues expressing ACE2 explains the multifactorial pattern of symptoms: fever, dry cough, myalgia, fatigue and shortness of breath. These symptoms do not always stop after COVID-19, and symptoms may reappear within 12 weeks, which indicates the development of post-COVID syndrome (long COVID). Due to the extensive symptoms and comorbidity of patients, the clinical diagnosis of post-COVID syndrome is difficult. The aim of the study is to identify pathognomonic indices of biochemical blood analysis in convalescents, indicating the development of post-COVID syndrome.

Patients and study design: a retrospective observational one-moment study of 373 case histories and outpatient records was conducted for the patients exposed to COVID-19 not later than 12 weeks ago. The initial course of the disease (disease) was assessed using the WHO Clinical Progression Scale. The severity of post-COVID syndrome (clinical outcomes) was assessed on the functional status scale after COVID-19 (PCFS). All subjects are divided into four groups, the names of which reflect the severity of COVID-19 and the severity of the post-ovoid condition: 1<sup>st</sup> group, “mild COVID-19 / 0-2 PCFS class”; 2<sup>nd</sup> group, “mild COVID-19 / 3-4 PCFS class”; 3<sup>rd</sup> group, “medium and severe COVID-19 / 0-2 PCFS class”; 4<sup>th</sup> group, “medium and severe COVID-19 / 3-4 PCFS class”. The sample was described by calculating the median (Me) values and interquartile range expressed as  $Q_1$  and  $Q_3$  ( $Q_{0.25}$ - $Q_{0.75}$ ). The reliability of the differences between independent samples was assessed with nonparametric Mann–Whitney U-test and the Student’s t-test.

Upon evaluation of clinical blood biochemistry, the alanine aminotransferase (ALT) level in group 1 was higher than in groups 2 and 4, the aspartate aminotransferase (AST) level in group 2 was higher than in groups 1 and 3. The indexes of total cholesterol and LDL did not show statistically significant differences between



the groups. Creatinine levels in group 3 are higher than in group 1, being lower in group 4 than in other groups. Significant differences were observed upon qualitative assessment of C-reactive protein (CRP). There were 2-3 times more subjects with elevated CRP levels in groups 2 and 4 than in group 1.

A minimal biochemical profile, including an assessment of the level of transaminases and creatinine, a qualitative or quantitative assessment of C-reactive protein, may indicate development of chronic inflammation. Patients of this group need to undergo an additional examination, e.g., general urine analysis and determination of albumin level in urine, dynamic GFR calculation, in order to prevent the development of persistent renal impairment.

*Keywords: post-COVID syndrome, creatinine, ALT, AST, C-reactive protein, glomerular filtration rate, acute kidney injury*

## Введение

Пандемия COVID-19, начавшаяся в декабре 2019 года, была вызвана новым коронавирусом SARS-CoV-2. Он представляет собой оболочечный вирус, содержащий геном одной положительной цепи и использующий ангиотензин-превращающий фермент 2 (ACE2) в качестве рецептора входа в клетку [2, 3]. Нацеленность SARS-CoV-2 на несколько тканей, экспрессирующих ACE2, объясняет мультифакториальность симптомов: лихорадка, сухой кашель, миалгия, усталость и одышка [2, 9]. Данная симптоматика не всегда прекращается после перенесенного COVID-19, и симптомы могут появиться вновь в течение 12 недель. В данном случае мы говорим об особом состоянии, получившем название постковидный синдром, имеющий в своей основе хроническое воспаление (Post-COVID syndrome, PCS) [11, 12]. Кроме того, к настоящему времени сообщалось о таких клинических проявлениях, как выделение мокроты, головная боль, боль в животе, диарея, тошнота, рвота, головокружение, anosmia, дискинезия и нарушение функции печени и другие [10]. Развитие низкодифференцированного хронического воспаления приводит к изменению функций различных органов и систем [6]. Биохимический анализ крови – рутинный метод лабораторной диагностики, позволяющий оценить работу внутренних органов (печени, почек, поджелудочной железы, желчного пузыря и др.), выявить активный воспалительный и ревматический процессы, а также нарушение водно-солевого обмена и дисбаланс микроэлементов [14]. Данный анализ, включающий в себя определение уровней общего холестерина и ЛПНП, АЛТ и АСТ, креатинина и качественную оценку С-реактивного белка (CRP), доступен повсеместно, так как входит в перечень углубленной диспансеризации пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

**Целью исследования** является выделение патогномоничных показателей биохимического

анализа крови у реконвалесцентов, указывающих на развитие постковидного синдрома.

## Материалы и методы

Все исследования были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и Правилами клинической практики в Российской Федерации. Исследования одобрены на заседании этического комитета НИИ медицинских проблем Севера обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН.

### Пациенты и дизайн исследования

Было проведено ретроспективное обсервационное одномоментное исследование 373 историй болезни и амбулаторных карт больных, перенесших COVID-19 от 8 до 12 недель назад. Исходное течение заболевания (болезнь) оценивалось с использованием шкалы клинического прогрессирования ВОЗ (WHO Clinical Progression Scale), от 0 до 3 баллов – легкая степень тяжести, от 4 до 5 баллов – средняя степень тяжести, от 6 до 9 баллов – тяжелая степень [15]. Тяжесть постковидного синдрома (исход) оценивалась по шкале функционального состояния после COVID-19 (PCFS), где 0-й класс – отсутствие функциональных ограничений, 1-й класс – незначительные функциональные ограничения, 2-й класс – небольшие функциональные ограничения, 3-й класс – умеренные функциональные ограничения, 4-й класс – серьезные функциональные ограничения [5]. Все исследуемые разделены на четыре группы, в наименовании которых отражена тяжесть COVID-19 и тяжесть постковидного состояния: 1-я группа «легкий COVID-19 / 0-2-й класс PCFS», 2-я группа «легкий COVID-19 / 3-4-й класс PCFS», 3-я группа «средний и тяжелый COVID-19 / 0-2-й класс PCFS», 4-я группа «средний и тяжелый COVID-19 / 3-4-й класс PCFS». Клинико-демографическая характеристика исследуемых представлена в таблице 1.

**ТАБЛИЦА 1. ВОЗРАСТНАЯ И ПОЛОВАЯ СТРУКТУРА ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА**

TABLE 1. AGE AND GENDER STRUCTURE OF PATIENTS DEPENDING ON THE DEGREE OF FUNCTIONAL STATUS DISORDERS

Показатели Indicators	Группа 1 легкий COVID-19 / 0-2-й класс PCFS Group 1 mild COVID-19 / 0-2 class PCFS n = 229	Группа 2 легкий COVID-19 / 3-4-й класс PCFS Group 2 mild COVID-19 / 3-4 class PCFS n = 64	Группа 3 средний и тяжелый COVID-19 / 0-2- й класс PCFS Group 3 moderate and severe COVID-19 / 0-2 class PCFS n = 22	Группа 4 средний и тяжелый COVID-19 / 3-4- й класс PCFS Group 4 moderate and severe COVID-19 / 3-4 class PCFS n = 58
<b>Половая структура</b> Sex structure				
<b>Мужчины</b> Men	45 / 20%	12 / 19%	5 / 23%	19 / 37%
<b>Возрастная группа</b> Age group				
<b>&lt; 45 лет, человек</b> Under 45 years old, people	< 45	86 / 38%	9 / 14%	3 / 14%
<b>45-59 лет, человек</b> From 45 to 59 years old, people	45-59	75 / 33%	24 / 38%	4 / 18%
<b>≥ 60 лет, человек</b> Over 60 years old, people	≥ 60	68 / 29%	31 / 48%	15 / 68%
<b>Средний возраст, лет</b> Average age, years	50 40-62	59 50-65	62 58-66	63 55-69

Примечание. n (%) – абсолютные и относительные показатели данных обследованных больных.

Note. n (%), absolute and relative indicators of these examined patients.

### Статистическая обработка

Выборку описывали путем вычисления медианы (Me) и межквартильного размаха ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ ). Достоверность различий между независимыми выборками оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Достоверность различий между качественными показателями определяли по критерию  $\chi^2$ . Статистический анализ данных проводился с использованием прикладного программного обеспечения Statistica 8.0 (StatSoft, Tulsa, OK, США; 2007 г.).

### Результаты и обсуждение

Данные биохимического анализа крови представлены в таблице 2. Показатели уровня общего холестерина и ЛПНП не показали статистически достоверных различий между груп-

пами. Уровень АЛТ в группе 1 (18 (13-27) Ед/л) был выше, чем в группах 2 (21 (16-32) Ед/л) и 4 (21 (16-33) Ед/л), а уровень АСТ во 2-й группе (23 (19-30) Ед/л) выше, чем в группах 1 (19 (16-25) Ед/л) и 3 (21 (17-23) Ед/л). Уровень креатинина в группе 3 (100 (93-107) мкмоль/л) выше, чем в группе 1 (90 (80-100) мкмоль/л), в группе 4 (86 (74-96) мкмоль/л) ниже, чем во 2-й (93 (79-102) мкмоль/л) и остальных группах. Эти показатели находятся в пределах референсных значений, но при этом показывают статистически достоверные различия. Клетки почек, ввиду большого количества рецепторов ACE2 и CD26 на своей поверхности, являются одной из основных целей SARS-CoV-2 [7]. Характерным начальным признаком развития хронической болезни почек является повышение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), поэтому относительное снижение уровня креатинина ниже

**ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ БИОХИМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДА НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

TABLE 2. INDICATORS OF BIOCHEMICAL BLOOD ANALYSIS IN PATIENTS DEPENDING ON THE OUTCOME OF THE NEW CORONAVIRUS INFECTION

Показатели Indicators	Группа 1 легкий COVID-19 / 0-2-й класс PCFS Group 1 mild COVID-19 / 0-2 class PCFS n = 229	Группа 2 легкий COVID-19 / 3-4-й класс PCFS Group 2 mild COVID-19 / 3-4 class PCFS n = 64	Группа 3 средний и тяжелый COVID-19 / 0-2-й класс PCFS Group 3 moderate and severe COVID-19 / 0-2 class PCFS n = 22	Группа 4 средний и тяжелый COVID-19 / 3-4-й класс PCFS Group 4 moderate and severe COVID-19 / 3-4 class PCFS n = 58
<b>АЛТ</b> ALT	18,10 (13,00-26,80)	21,40* (16,05-31,53)	19,75 (13,40-26,00)	20,85# (15,70-32,90)
<b>АСТ</b> AST	19,20 (15,80-24,60)	22,85* (18,60-29,53)	20,50+ (16,88-22,85)	21,85 (16,68-29,55)
<b>Креатинин</b> Creatinine	90,00 (80,00-100,00)	93,00 (79,00-102,00)	100,00* (92,25-107,75)	85,50#*□ (74,25-96,00)
<b>СРБ</b> CRP	32 / 13,97%	18* / 28,12%	4 / 18,18%	20# / 34,48%

Примечание. \* – достоверность отличия показателей группы 1 от группы 2,  $p < 0,05$ ; # – достоверность отличия показателей группы 1 от группы 3,  $p < 0,05$ ; + – достоверность отличия показателей группы 1 от группы 4,  $p < 0,05$ ; \* – достоверность отличия показателей группы 2 от группы 3,  $p < 0,05$ ; \* – достоверность отличия показателей группы 2 от группы 4,  $p < 0,05$ ; □ – достоверность отличия показателей группы 3 от группы 4,  $p < 0,05$ . n (%) – абсолютные и относительные показатели данных у обследованных больных.

Note. \*, reliability of the difference between the indicators of group 1 and group 2,  $p < 0.05$ ; #, reliability of the difference between the indicators of group 1 and group 3,  $p < 0.05$ ; +, reliability of the difference between the indicators of group 1 and group 4,  $p < 0.05$ ; \*, reliability of the difference between the indicators of group 2 and group 3,  $p < 0.05$ ; \*, reliability of the difference between the indicators of group 2 and group 4,  $p < 0.05$ ; □, reliability of the difference between the indicators of group 3 and group 4,  $p < 0.05$ . n (%), absolute and relative indicators of these examined patients.

80 ммоль/л в крови может являться признаком развития подострого COVID-19. Подтверждением патологии будет рост микроальбуминурии. Значительные различия наблюдались при качественной оценке CRP. Повышение уровня CRP в группе 2 (28,13% исследуемых, 32 человека из 64) и группе 4 (34,48% исследуемых, 20 человек из 58) было значительно выше, чем в группе 1 (13,97% исследуемых, 32 человека из 229). Во множестве работ отмечается стойкая связь между повышением уровня CRP и развитием постковидного синдрома [4, 13]. В работе, изучающей хроническое воспаление у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, количество нейтрофилов, NLR, CRP и фибриноген показали наилучшую корреляцию с PCS и были выбраны для разработки показателей [6]. Авторы систематического обзора и мета-анализа более 20 биомаркеров воспаления сосудов при PCS сообщают, что более высокие уровни CRP (стандартизованная средняя разница (SMD) = 0,20; 95%

ДИ: 0,02-0,39), D-димера (SMD = 0,27; 95% ДИ: 0,09-0,46), лактатдегидрогеназы (SMD = 0,30; 95% ДИ: 0,05-0,54) и лейкоцитов (SMD = 0,34; 95% ДИ: 0,02-0,66) были выявлены у пациентов с симптомами PCS, в сравнении с теми, у кого PCS не развился [14].

## Заключение

Острое повреждение почечных канальцев является наиболее частой находкой при аутопсийных исследованиях, что говорит об исключительной важности диагностики повреждений почек при COVID-19 [8]. При этом показатели биохимического анализа крови большинства пациентов с PCS находятся в пределах референсных значений, показывая статистически достоверные различия между группами – у пациентов с развитием PCS уровень креатинина находится на нижней границе нормы, а уровень аминотрансфераз стремится к верхней границе. Снижение уровня креатинина в динамике может свидетельствовать

о повреждении почечных канальцев. Качественная оценка уровня С-реактивного белка оказалась наиболее показательным критерием – повышение CRP выше 5 мг/л у пациентов с PCS наблюдалось в 2-3 раза чаще, чем у пациентов без серьезных функциональных нарушений.

Минимальный биохимический профиль, включающий в себя оценку уровня трансаминаз и

креатинина, качественную или количественную оценку С-реактивного белка, способен указать на развитие хронического воспаления. Пациентам данной группы необходимо пройти дополнительное обследование – общий анализ мочи и определение уровня альбумина в моче, динамический подсчет СКФ – для профилактики развития стойкого повреждения функции почек.

## Список литературы / References

1. Нагорных А.М., Тюменцев А.И., Тюменцева М.А., Акимкин В.Г. SARS, снова SARS и MERS. Обзор животных моделей респираторных синдромов человека, вызываемых коронавирусами // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 2020. Т. 97, № 5. С. 431-444. [Nagornykh A.M., Tyumentsev A.I., Tyumentseva M.A., Akimkin V.G. SARS, SARS and MERS again. An overview of animal models of human respiratory syndromes caused by coronavirus infections. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2020, Vol. 97, no. 5, pp. 431-444. (In Russ.)]
2. Орлова Н.В., Никифоров В.В. Комплексный подход к дифференциальной диагностике синдромов и симптомов COVID-19 // Эпидемиология и инфекционные болезни, 2021. Т. 26, № 2. С. 44-56. [Orlova N.V., Nikiforov V.V. An integrated approach to the differential diagnosis of syndromes and symptoms of COVID-19. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni = Epidemiology and Infectious Diseases*, 2021, Vol. 26, no. 2, pp. 44-56. (In Russ.)]
3. Шатунова П.О., Быков А.С., Свитич О.А., Зверев В.В. Ангиотензинпревращающий фермент 2. Подходы к патогенетической терапии COVID-19 // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 2020. Т. 97, № 4. С. 339-345. [Shatunova P.O., Bykov A.S., Svitich O.A., Zverev V.V. Angiotensin converting enzyme 2. Approaches to pathogenetic therapy COVID-19. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2020, Vol. 97, no. 4, pp. 339-345. (In Russ.)]
4. Elseidy S.A., Awad A.K., Vorla M., Fatima A., Elbadawy M.A., Mandal D., Mohamad T. Cardiovascular complications in the Post-Acute COVID-19 syndrome (PACS). *Int. J. Cardiol. Heart Vasc.*, 2022, Vol. 40, 101012. doi: 10.1016/j.ijcha.2022.101012.
5. Klok F.A., Boon G.J.A.M., Barco S., Endres M., Geelhoed J.J.M., Knauss S., Rezek S.A., Spruit M.A., Vehreschild J., Siegerink B. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. *Eur. Respir. J.*, 2020, Vol. 56, no. 1, pp. 1-3.
6. Maamar M., Artime A., Pariente E., Fierro P., Ruiz Y., Gutiérrez S., Tobalina M., Díaz-Salazar S., Ramos C., Olmos J.M., Hernández J.L. Post-COVID-19 syndrome, low-grade inflammation and inflammatory markers: a cross-sectional study. *Curr. Med. Res. Opin.*, 2022, Vol. 38, no. 6, pp. 901-909.
7. Motavalli R., Abdelbasset W.K., Rahman H.S., Achmad M.H., Sergeevna N.K., Zekiy A.O., Adili A., Khiavi F.M., Marofi F., Yousefi M., Ghoreishizadeh S., Shomali N., Etemadi J., Jarahian M. The lethal internal face of the coronaviruses: Kidney tropism of the SARS, MERS, and COVID19 viruses. *IUBMB Life*, 2021, Vol. 73, no. 8, pp. 1005-1015.
8. Ng J.H., Bijol V., Sparks M.A., Sise M.E., Izzedine H., Jhaveri K.D. Pathophysiology and pathology of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Adv. Chronic Kidney Dis.*, 2020, Vol. 27, no. 5, pp. 365-376.
9. Oronsky B., Larson C., Hammond T.C., Oronsky A., Kesari S., Lybeck M., Reid T.R. A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS). *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2023, Vol. 64, no. 1, pp. 66-74.
10. Patnaik U.J. Review article on COVID-19 and Guillain-Barré syndrome. *Front. Biosci. (Schol. Ed.)*, 2021, Vol. 13, no. 1, pp. 97-104.
11. Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V., Isakov D.V., Sadowski I.S., Belenyuk V.D., Borisov A.G. Recombinant human interleukin-2 Corrects NK cell phenotype and functional activity in patients with post-COVID syndrome. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, Vol. 16, no. 4, 537. doi: 10.3390/ph16040537.
12. Savchenko A.A., Tikhonova E., Kudryavtsev I., Kudlay D., Korsunsky I., Beleniuk V., Borisov A. TREC/KREC levels and T and B lymphocyte subpopulations in COVID-19 patients at different stages of the disease. *Viruses*, 2022, Vol. 14, no. 3, 646. doi: 10.3390/v14030646.



13. Yong S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect. Dis. (Lond.)*, 2021, Vol. 53, no. 10, pp. 737-754.
14. Yong S.J., Halim A., Halim M., Liu S., Aljeldah M., Al Shammari B.R., Alwarthan S., Alhajri M., Alawfi A., Alshengeti A., Khamis F., Alsalman J., Alshukairi A.N., Abukhamis N.A., Almaghrabi F.S., Almuthree S.A., Alsulaiman A.M., Alshehail B.M., Alfaraj A.H., Alhawaj S.A., Mohapatra R.K., Rabaan A.A. Inflammatory and vascular biomarkers in post-COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis of over 20 biomarkers. *Rev. Med. Virol.*, 2023, Vol. 33, no. 2, e2424. doi: 10.1002/rmv.2424.
15. WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect. Dis.*, 2020, Vol. 20, no. 8, pp. e192-e197. Epub 2020 Jun 12. Erratum in: *Lancet Infect. Dis.*, 2020, Vol. 20, no. 10, e250.

---

**Авторы:**

**Садовский И.С.** — аспирант, младший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»», г. Красноярск, Россия

**Круглова О.С.** — аспирант кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ, г. Красноярск, Россия

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

**Собко Е.А.** — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ, г. Красноярск, Россия

**Authors:**

**Sadowski I.S.**, Postgraduate Student, Junior Research Associate, Cellular-Molecular Physiology and Pathology Laboratory, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

**Kruglova O.S.**, Postgraduate Student, Department of Hospital Therapy and Immunology with the Course of PE, V. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

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

**Sobko E.A.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Hospital Therapy and Immunology with the Course of PE, V. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

**Каспаров Э.В.** — д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера — обособленного подразделения ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»», г. Красноярск, Россия

**Kasparov E.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Director, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

**Демко И.В.** — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ, г. Красноярск, Россия

**Demko I.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Hospital Therapy and Immunology with the Course of PE, V. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

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

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

---

Поступила 02.08.2024  
Принята к печати 06.08.2024

Received 02.08.2024  
Accepted 06.08.2024

## **ЛИХОРАДКА: СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О ЗНАЧЕНИИ В ЭПОХУ COVID-19 И ВЫЯСНЕНИЕ ОТНОШЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ К НЕЙ**

**Найдёнкина С.Н., Ермакова М.К.**

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ,  
г. Ижевск, Удмуртская Республика, Россия

**Резюме.** Цель — анализ научных данных о значимости лихорадки инфекционного генеза, а также изучение характера течения лихорадок у детей на педиатрическом участке с выяснением отношения населения к пирексии.

Лихорадка — это кардинальная реакция на инфекцию, которая сохранялась у теплокровных и холоднокровных позвоночных на протяжении более 600 миллионов лет эволюции. Реакция на лихорадку осуществляется интегрированными физиологическими и нейронными схемами и обеспечивает преимущество выживания во время инфекции. Мировой опыт изучения ее гласит о неоднозначной эффективности борьбы с ней, как в условиях сепсиса, так и несептического процесса. В систематическом обзоре 42 исследований, проведенных Rumbus Z. и другими авторами, уровень смертности у пациентов с сепсисом с лихорадкой более 38 °С составил 22,2%, при нормотермии — 31,2% и был самым высоким у пациентов с гипотермией менее 36,0 °С — 47,3%. Т. е. лихорадка была связана с уменьшением, а гипотермия с увеличением смертности у пациентов с сепсисом. Все попытки продемонстрировать улучшение выживаемости при использовании жаропонижающих и физического охлаждения при сепсисе потерпели неудачу. Учитывая рост смертности в результате пандемии COVID-19, мы, возможно, упускаем из виду ключевой аспект иммунологического ответа. Более высокие температуры подавляют рост микроорганизмов, улучшают действие антибиотиков на биопленки, улучшают выживание нейтрофилов, стимулируют интерфероногенез, белки теплового шока оказывают цитопротекторное действие, пирогенные цитокины стимулируют дифференцировку лимфоцитов и другие значимые эффекты. Хотя остаются не до конца изученными механизмы переключения провоспалительного ответа на противовоспалительный, возникновение цитокинового и септического шока.

Важно посмотреть на пирексию с позиции целостности организма. Теория континуума (единая теория болезней) указывает на то, что постоянная борьба с лихорадкой, с острым воспалением приводит к переходу ответной реакции на патоген на другой — сначала подострый, а затем хронический уровень воспаления, который уже исключает возможность острого воспаления и является предиктором старения. Представленный обзор некоторых хронических воспалительных заболеваний показал эту связь с возрастом, в анамнезе отмечена связь с уменьшением частоты и выраженности лихорадки во время дебюта таких хронических заболеваний, как сахарный диабет, бронхиальная астма, хронические головные боли, гипертония и поствирусный синдром. И это обуславливает необходимость пересмотра способов лечения острого воспаления в популяции. Дети являются самыми активно лихора-

---

### **Адрес для переписки:**

Найдёнкина Светлана Николаевна  
ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ  
426072, Россия, Удмуртская Республика, г. Ижевск,  
ул. Ленина, 97а, кв. 63.  
Тел.: 8 (950) 173-11-79.  
E-mail: najdenkina@yandex.ru

### **Address for correspondence:**

Svetlana N. Naydenkina  
Izhevsk State Medical Academy  
97a Lenin St, Apt 63  
Izhevsk, Udmurt Republic  
426072 Russian Federation  
Phone: +7 (950) 173-11-79.  
E-mail: najdenkina@yandex.ru

---

### **Образец цитирования:**

С.Н. Найдёнкина, М.К. Ермакова «Лихорадка: современные данные о значении в эпоху COVID-19 и выяснение отношения населения к ней» // Российский иммунологический журнал, 2025. Т. 28, № 2. С. 315-320.  
doi: 10.46235/1028-7221-17048-FCV

© Найдёнкина С.Н., Ермакова М.К., 2025  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### **For citation:**

S.N. Naydenkina, M.K. Ermakova "Fever: current view on its significance in the COVID-19 era, and the people's attitude to this symptom", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2025, Vol. 28, no. 2, pp. 315-320.  
doi: 10.46235/1028-7221-17048-FCV

© Naydenkina S.N., Ermakova M.K., 2025  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-17048-FCV

дьящими пациентами, имеют в целом меньше хронических заболеваний, но в последние десятилетия есть тенденция у них к увеличению хронических заболеваний. Какова причина лихорадок у детей и как часто применяются жаропонижающие и другие методы борьбы с ней в популяции? С этой целью было анкетировано 300 родителей в селе и 300 в городе в неэпидемический период, находившихся на приеме в детской поликлинике в возрасте преимущественно 4-5 лет. Лихорадка чаще всего была признаком острой респираторной инфекции (82,0%), реже – других острых воспалительных состояний. Длительность ее редко превышает 3 дня (77,0%), степень – до 39% (58,0%). Высокий фебрилитет наблюдался у 40,3% пациентов и гипертермия выше 41 °С – у 1,7% детей. В изученной когорте 21,0% имели учетные заболевания, среди них хронические воспалительные заболевания наблюдались лишь у 9,0%. При пирексии 96,3% родителей испытывают опасения, имеют страх лихорадки и используют жаропонижающие средства и другие методы борьбы. Судороги фебрильного характера наблюдались у 3,3% опрошенных, другие нежелательные явления – у 10,3% респондентов.

Выявленная температурофобия населения является необоснованной, так как лихорадка в детской популяции является, как правило, признаком острого инфекционного заболевания, когда высокая температура – защитная реакция. Борьба с пирексией может неблагоприятно сказаться не только на дальнейшем течении заболевания, но и на состоянии здоровья в последующем, активно вмешиваясь в серьезные патогенетические механизмы.

*Ключевые слова: лихорадка, пирексия, COVID-19, дети, температурофобия, острое воспаление, хроническое воспаление*

## FEVER: CURRENT VIEW ON ITS SIGNIFICANCE IN THE COVID-19 ERA, AND THE PEOPLE'S ATTITUDE TO THIS SYMPTOM

Naydenkina S.N., Ermakova M.K.

*Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Udmurt Republic, Russian Federation*

**Abstract.** Our purpose was to evaluate the scientific data on occurrence of fever in the infectious conditions as well as studying peculiar features of fever in children at pediatric unit with assessment of attitude towards pyrexia among general population. Fever is a general response to infection which occurs across warm- and cold-blooded vertebrates for over 600 million years of evolution. The response to fever is mediated by integrated physiological and neural circuitries and provides a survival advantage during infection. The world experience in fever studies shows an ambiguous effectiveness of combating it, both under septic conditions and non-septic events. In a systematic review of 42 studies conducted by Rumbus Z. and other authors, the mortality rate in patients with sepsis with fever greater than 38 °C was 22.2%, with normothermia – 31.2%, and was highest in patients with hypothermia less than 36.0 °C – 47.3%. That is, fever was associated with reduced, and hypothermia with increased mortality in septic patients. All attempts to achieve improved survival by usage of antipyretics and physical cooling in sepsis have failed. Given the rising mortality rates during the COVID-19 pandemic, we may neglect a key aspect of the immunological response. Higher body temperature inhibits growth of microorganisms, enhances the effects of antibiotics on bacteria in biofilms, improves the survival of neutrophils, stimulates interferon productions. The heat shock proteins have a cytoprotective effect; the pyrogenic cytokines stimulate lymphocyte differentiation and exert other significant effects. However, the mechanisms of switching from pro-inflammatory to anti-inflammatory response as well as the origins of cytokine and septic shock remain understudied. It is important to look at pyrexia from the viewpoint of the body integrity. The continuum theory (unified theory of diseases) suggests that the constant fight against fever and acute inflammation causes a transition from a response to the pathogen to another, first subacute and, later to chronic level of inflammation, which excludes the possibility of acute inflammation being a predictor of ageing.

The presented review of some chronic inflammatory diseases showed this age dependence. In clinical histories, a decreased frequency and severity of fever may be observed during the onset of such chronic diseases as diabetes mellitus, bronchial asthma, chronic headaches, hypertension and post-viral syndrome. This trend suggests a revision of approaches to treatment of acute inflammation in general population. Pediatric patients exhibit the most pronounced fever and have less common chronic diseases overall. However, in recent decades a trend is noted for increase in chronic diseases among children. What is the cause of pediatric fever, and how common is usage of antipyretic drugs and other methods of fever therapy in general population? For this



purpose, 300 parents living in the rural areas, and 300 urban parents of children aged 4 to 5 years have been surveyed during the non-epidemic period upon their visit to pediatric polyclinics.

Fever was most often a sign of acute respiratory infection (82.0% of cases); other acute inflammatory conditions were less common. Duration of pediatric fever exceeded 3 days in 77.0% of patients, its grade was < 39% (58.0% of the cases). High febrility was observed in 40.3% of patients and hyperthermia above 41 °C – in 1.7% of children. In the studied cohort, 21.0% had documented diseases; chronic inflammatory diseases were observed only in 9.0% of cases. With pyrexia, 96.3% of parents are anxious, have a fear of fever and use antipyretic drugs and other treatment. Febrile seizures were observed in 3.3% of pediatric patients, other adverse events were observed in 10.3% of respondents. The reported pyrophobia among the population is not justified, since fever in the child population is, generally, a sign of acute infectious disease with high temperature being a protective reaction. The fight against pyrexia can adversely affect not only the further course of the disease, but also affect the health condition in the future, actively interfering with serious pathogenetic mechanisms.

*Keywords: fever, pyrexia, COVID-19, children, temperature phobia, acute inflammation, chronic inflammation*

## Введение

Вопросы современных подходов к терапии лихорадочных состояний до сих пор являются актуальной проблемой педиатрии. Согласно определению лихорадка – это защитно-приспособительная реакция организма, считается ключевым фактором врожденного иммунитета, направленного на борьбу с инфекцией. На сегодняшний день нет ясного понимания среди населения и медицинского сообщества механизмов этого процесса, распространена температурофобия. Современные научные данные бросают вызов показаниям к контролю температуры, которые часто используются у остро больных пациентов. Даже при сепсисе положительные эффекты вмешательств по борьбе с лихорадкой противоречивы. В исследовании Lee В.Н. сообщает о связи применения жаропонижающих препаратов с худшим исходом среди пациентов с сепсисом [10]. В модели септического шока лихорадочный ответ приводил к улучшению дыхательной функции, снижению концентрации лактата в крови и увеличению продолжительности жизни. Жаропонижающие средства, включая ацетаминофен и внешнее охлаждение, были связаны с более низкими уровнями циркулирующего уровня белка теплового шока плазмы (HSP) 70 были выше в двух группах с лихорадкой, чем в других группах ( $p < 0,05$ ) [14]. В исследовании достижение лучшего контроля температуры, т. е. его снижения, не было связано с каким-либо улучшением параметров лечения во время пребывания в отделении интенсивной терапии [11]. Известно, что индуцированная нормотермия увеличивает выделение вируса и продлевает выздоровление, увеличивает смертность от пневмонии и снижает эффективность антибиотиков [8, 9].

Пандемия COVID-19 с ее высокой смертностью вынуждает нас задуматься: а не упускаем ли мы из виду ключевой аспект иммунологического ответа в виде лихорадки, ведь это эволюционно выработанный механизм защиты, который может помочь нам в преодолении этой болезни. Есть

ряд исследований, показавших, что подавление лихорадки во время вирусных инфекций либо с помощью низких температур окружающей среды, либо с помощью жаропонижающих средств может увеличить заболеваемость и продлить болезнь. При пирексии повышение уровня антидиуретических гормонов приводит к задержке воды, что предупреждает обезвоживание. И кроме всего, лихорадка снижает функцию желудочно-кишечного тракта, перераспределяя энергию на иммунологический ответ, что подчеркивает необходимость согласованной работы с этими физиологическими изменениями [5].

Благотворная роль лихорадки в борьбе с инфекционными заболеваниями хорошо признана и остается частью стандартных учебников по иммунологии [6]. Клиническая иммунология Козлова В.А. и др. указывает, что увеличение температуры является одной из эффективных защитных реакций, так как при повышенной температуре снижается способность ряда бактерий к размножению и, напротив, возрастает пролиферация лимфоцитов. В печени под влиянием цитокинов увеличивается синтез острофазных белков и компонентов системы комплемента, необходимых для борьбы с патогеном, одновременно снижается синтез альбумина. Т. е. на уровне регуляции генов цитокины направляют энергетические потоки для развития защитных реакций. Действие провоспалительных цитокинов на ЦНС приводит так же к снижению аппетита и изменению всего комплекса поведенческих реакций. Более тяжелые случаи характеризуются гипотонией и могут прогрессировать до неконтролируемой системной воспалительной реакции с цитокиновым штормом, требующим реанимационных мероприятий. Важно, чтобы своевременно началась выработка противовоспалительных цитокинов [1].

Тем не менее значение лихорадки ( $\geq 39$  °C) для разрешения и контроля инфекционных заболеваний остается крайне недооцененным в эпоху противомикробных препаратов и вакцин.

Практика жаропонижающих средств сильно изменилась за последние 50-60 лет. В клинических рекомендациях по острой респираторной вирусной инфекции у детей при оказании скорой медицинской помощи при лихорадках у детей еще с 2015 года приняты рекомендации к снижению температуры выше 39,0-39,5 °С. Тем не менее температурофобия широко распространена среди общественности и медицинского персонала несмотря на множество теоретических, практических и экспериментальных доказательств обратного во всем мире [4, 13, 15]. Рациональное использование жаропонижающих средств, возможно, еще больше сократилось во время пандемии COVID-19 в связи с публикацией различными национальными агентствами, в том числе МЗ РФ противоречивых руководств, предлагающих к снижению температуры 38,0-38,5.

Чаще всего при лихорадке мы опасаемся фебрильных судорог, однако степень тяжести приступа не зависит от степени пирексии, быстрое повышение температуры не увеличивает риск развития судорог, и при наличии семейного отягощенного анамнеза судороги могут возникнуть и при невысокой температуре. Антипиретики улучшают самочувствие ребенка, но не влияют на тяжесть приступа [2].

При инфицировании такими РНК-содержащими вирусами, как SARS-CoV-2, запускаются сигнальные пути врожденных иммунных реакций. Нисходящие сигнальные каскады при пирексии вызывают выработку цитокинов — интерферонов, интерлейкинов и фактора некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ ) 10. Фактор некроза опухоли — это целая суперсемья из 19 цитокинов, разрушающих клетки опухолей в связи с развитием ими спасительного воспаления, апоптоза и некроза [3].

В обзоре Sharon S. Evans [7] подчеркивает неожиданное многообразие ролей пирогенного цитокина интерлейкина-6 (IL-6), как во время индукции лихорадки, так и во время мобилизации лимфоцитов в лимфоидные органы, которые являются плацдармом для иммунной защиты. Обсуждаются появляющиеся данные, свидетельствующие о том, что адренергические сигнальные пути, связанные с термогенезом, формируют функцию иммунных клеток.

Организм человека как единое целое борется за поддержание гомеостаза. Он запрограммирован в стремлении поддерживать гомеостаз реагировать как целостная система и запускать необходимые воспалительные процессы, в том числе вызывать повышение температуры тела. Существует теория континуума (единая теория болезней), которая утверждает, что подавление эффективного острого воспаления является одним из механизмов, ответственных за возникно-

вание хронического вялотекущего воспаления, и при наличии хронического воспаления организм не способен к эффективной острой воспалительной реакции на патогенные стимулы [12]. В обзоре представлены данные изучения анамнеза 927 случаев хронических воспалительных заболеваний. В первую пятерку выявленных состояний вошли аллергии (всех видов, рассматриваемых вместе), хронические головные боли (включая мигрень, кластерную головную боль и психогенную головную боль), сахарный диабет, гипертония и синдром хронической усталости / поствирусный синдром. Была обнаружена тесная связь между увеличением возраста и уменьшением острого и хронического воспаления (статистика хи-квадрат 51,26;  $p < 0,00001$ ). В большинстве случаев наблюдалось явное увеличение острых воспалительных состояний по мере улучшения хронических заболеваний. Выявлено, что аллергические состояния чаще связаны с острыми воспалительными состояниями, чем с другими хроническими состояниями, а значит, являются менее серьезными состояниями, чем другие приведенные заболевания. Это ретроспективное исследование показало сильную связь уменьшения количества одновременных острых и хронических воспалительных состояний с возрастом, а также указало на возможную взаимоисключаемость эффективного острого и хронического воспаления. Так, при метаанализе историй болезни до начала рассеянного склероза 94% людей имели в анамнезе повторные острые инфекции, из них 80% злоупотребляли антибиотиками, у 93% из них уже не было высокой температуры, если она вообще была. В 5 исследованиях, посвященных сахарному диабету, хроническим головным болям и астме, а также хроническим заболеваниям в целом, было обнаружено, что начало хронического воспалительного заболевания было связано со снижением острых инфекций и лихорадки, если лихорадка была; в анамнезе преобладали рецидивирующие острые инфекции, но сопутствующими заболеваниями были другие хронические воспалительные заболевания; при улучшении хронического воспалительного заболевания происходил возврат острых воспалительных заболеваний. Поскольку старение представляет собой вялотекущий хронический воспалительный процесс, возможно, что хроническое воспаление препятствует эффективному острому воспалению, что указывает на необходимость пересмотра способов лечения острого воспаления в популяции.

## Материалы и методы

С целью анализа характера лихорадок у детей и выяснения отношения населения к ним мы

провели опрос родителей. Было анкетировано 300 родителей на педиатрическом участке в селе и 300 в городе в неэпидемический период (грипп и COVID-19), имеющих детей в возрасте от года до 16 лет и находившихся на приеме в детской поликлинике. Среди них преобладали девочки (63,0%) преимущественно 4-5 лет (55,0%), поскольку часто болеющие дети чаще встречаются именно в этот возрастной период.

## Результаты и обсуждение

Острые респираторные инфекции были основной причиной лихорадки (82,0%), реже это были острые кишечные инфекции (12,0%), отиты (3,3%), пневмония (1,3%), инфекция мочевыводящих путей (1,0%) и прочие состояния. Повышение температуры тела, по мнению опрошенных, является нормальной реакцией организма (61,0%), 28,0% считают ее патологическим состоянием, а 11,0% — затруднились с ответом. Однако лихорадка всегда вызывает страх у родителей независимо от времени суток — у 45,0%, но преимущественно, если возникает ночью (55,0%), что не вызывает удивления, так как лихорадка — всегда признак заболевания. Длительность лихорадки у 77,0% детей не превышала трех дней, 23,0% сталкивались с лихорадкой 4-5-дневной и более, возможно, связанной с определенными возбудителями и с осложнениями ОРИ. Степень ее у большинства пациентов не превышала 39,0° (58,0%), но значительная часть детей сталкивалась с высокой фебрильной температурой — более 39 °С (40,3%), были ситуации и гипертермии с уровнем 41 °С (1,7%). С одной стороны, высокая фебрильная температура и гипертермия являются показателем хорошего уровня иммунореактивности, с другой стороны, признаком определенных возбудителей (грипп, вирус Эпштейна–Барр, другие герпес-вирусы), а иногда — признаком серьезного заболевания (гранулематозная болезнь, лимфопролиферативные заболевания и др.). Следует отметить, что среди анкетированных на учете с каким-либо заболеванием состояли 21,0% детей. Они имели заболевания и наблюдались у невролога (ПП ЦНС) и аллерголога (бронхиальная астма и аллергический ринит) по 6,0% пациентов, у нефролога, пульмонолога и эндокринолога — по 3,0%, у гематолога (доброкачественная нейтропения, тромбоцитопения, лейкопения) и кардиолога (врожденные аномалии и пороки) по 1,0% опрошенных соответственно. Отдельно выделили категорию детей с температурой не выше 37,8 °С — 3,7% детей, которая, несмотря на отсутствие опасений у родителей, должна рассматриваться как группа иммуно-компрометированных детей либо с уже имеющимся хроническим заболеванием, либо в группе риска на хронизацию.

Чаще всего родители не дожидались высокого фебрилитета и получали рекомендацию к снижению пирексии выше 38,5 °С (93,3%), и лишь 6,7% — выше 39,0 °С. Отмечался субфебрилитет после 1-3 дней высокой температуры чаще у 50,0% опрошенных сроком 2-3 дня, длительностью 4-5 дней у 34,0%, 6-7 дней — у 16,0% детей. Учитывая агрессивное ведение лихорадки с применением жаропонижающих (96,3% опрошенных), физических методов охлаждения (55,0%), применения клизм с охлаждающим веществом (12,0%), вероятно, такой длительный субфебрилитет связан со снижением иммунной защиты, персистенцией вируса и формированием подострого воспаления. В основном лихорадка проявляется вялостью и сонливостью (78,0%), головной болью (19,5%) и ознобом (12,2%), иногда это возбуждение (8%), боли в животе (4,9%). Дети при этом требуют внимания, горячие на ощупь (44,6%), не едят и мало пьют. Родители чаще всего боятся при лихорадке неврологической симптоматики в виде судорог (46,7%) и обезвоживания (8%), а также бреда, потери сознания, остановки дыхания и отека мозга (по 3% соответственно). Фактически с фебрильными судорогами наблюдались 3,3% опрошенных, другие нежелательные явления (обезвоживание, сильные головные боли, боли в животе, одышка) лишь у 10,3% респондентов. В борьбе с лихорадкой используется ибупрофен (60,5% случаев), парацетамол (31,7%), их комбинации и другие препараты (ибуклин, нимесулид) — 8,9%. Данные препараты родители приобретают 2-3 раза в год в 53,3% случаев!

## Заключение

Таким образом, опрос показал, что у родителей много страхов по поводу лихорадки. Самое нежелательное время возникновения — ночь, когда увеличивается количество вызовов на службы скорой медицинской помощи (68,0% против 32% дневных вызовов) и прием жаропонижающих становится беспорядочным. Полученные данные совпадают с общемировыми, но требуют от нас повышения информированности населения о риске персистирования инфекций и возникновения хронических заболеваний при чрезмерной борьбе с лихорадкой. Остаются актуальными вопросы деления лихорадок на «розовый» и «бледный» тип, так как чаще всего «бледный» тип определяется в первую стадию лихорадки и не представляет угрозу, в отличие от «бледной» лихорадки в сочетании с шоком. Представляет интерес изучение иммунологических сдвигов при актуальных инфекциях, в том числе COVID-19 при «бережном отношении» к лихорадке, чтобы быть готовым к новым угрозам.



## Список литературы / References

1. Козлов В.А., Савченко А.А., Кудрявцев И.В., Козлов И.Г., Кудлай Д.А., Продеус А.П., Борисов А.Г. Клиническая иммунология. Красноярск: Поликор, 2020. 386 с. [Kozlov V.A., Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V., Kozlov I.G., Kudlay D.A., Prodeus A.P., Borisov A.G.. Clinical immunology. Krasnoyarsk: Polikor, 2020. 386 p.]
2. Пивоварова А.М., Шабельникова Е.И., Горчханова.З.К. Фебрильные судороги: диалог педиатра и эпилептолога // Практика педиатра, 2021. № 1. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://medi.ru/pp/2021/01/26523/>. [Pivovarova A.M., Shabelnikova E.I., Gorchkhanova.Z.K. Febrile seizures: a dialogue between a pediatrician and an epileptologist. *Praktika pediatria = Pediatrician's Practice*, 2021, no. 1. [Electronic resource]. Access mode: <https://medi.ru/pp/2021/01/26523/> (In Russ.)]
3. Хаитов Р.М., Гариб Ф.Ю. Иммунология. Атлас. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. С. 100-101. [Khaitov R.M., Garib F.Yu. Immunology. Atlas]. Moscow: GEOTAR-Media, 2020, pp.100-101.
4. Bakalli I., Klironomi D., Kola E., Celaj E. The management of fever in children. *Minerva Pediatr. (Torino)*, 2022, Vol. 74, no. 5, pp. 568-578.
5. Cann S.A.H. Fever: could a cardinal sign of COVID-19 infection reduce mortality? *Am. J. Med. Sci.*, 2021, Vol. 361, no. 4, pp. 420-426.
6. Earn D.J., Andrews P.W., Bolker B.M. Population-level effects of suppressing fever. *Proc. Biol. Sci.*, 2014, Vol. 281, no. 1778, 20132570. doi: 10.1098/rspb.2013.2570.
7. Evans S.S., Repasky E.A., Fisher D.T. Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat. *Nat. Rev. Immunol.*, 2015, Vol. 15, no. 6, pp. 335-349.
8. Eyers S., Weatherall M., Shirlcliffe P., Perrin K., Beasley R. The effect on mortality of antipyretics in the treatment of influenza infection: systematic review and meta-analysis. *J. R. Soc. Med.*, 2010, Vol. 103, pp. 403-411.
9. Jefferies S., Weatherall M., Young P., Eyers S., Beasley R. Systematic review and meta-analysis of the effects of antipyretic medications on mortality in Streptococcus pneumoniae infections. *Postgrad. Med. J.*, 2012, Vol. 88, pp. 21-27.
10. Lee B.H., Inui D., Suh G.Y., Kim J.Y., Kwon J.Y., Park J., Tada K., Tanaka K., Ietsugu K., Uehara K., Dote K., Tajimi K., Morita K., Matsuo K., Hoshino K., Hosokawa K., Lee K.H., Lee K.M., Takatori M., Nishimura M., Sanui M., Ito M., Egi M., Honda N., Okayama N., Shime N., Tsuruta R., Nogami S., Yoon S.H., Fujitani S., Koh S.O., Takeda S., Saito S., Hong S.J., Yamamoto T., Yokoyama T., Yamaguchi T., Nishiyama T., Igarashi T., Kakihana Y., Koh Y. Association of body temperature and antipyretic treatments with mortality of critically ill patients with and without sepsis: multi-centered prospective observational study. Fever and Antipyretic in Critically ill patients Evaluation (FACE) Study Group. *Crit. Care*. 2012, Vol. 16, no. 1, R33. doi: 10.1186/cc11211.
11. Markota A., Skok K., Kalamar Ž., Fluher J., Gorenjak M. Better control of body temperature is not associated with improved hemodynamic and respiratory parameters in mechanically ventilated patients with sepsis. *J. Clin. Med.*, 2022, Vol. 11, no. 5, 1211. doi: 10.3390/jcm11051211.
12. Mahesh S., Mallappa M., Vacaras V., Shah V., Serzhantova E., Kubasheva N., Chabanov D., Tsintzas D., Jaggi L., Jaggi A., Vithoulkas G. A novel outlook on the correlation between acute and chronic inflammatory states, a retrospective observational authorea. October 14, 2020. doi:10.22541/au.160269741.18547290/v1. Available at: <https://www.authorea.com/users/367060/articles/486635-a-novel-outlook-on-the-correlation-between-acute-and-chronic-inflammatory-states-a-retrospective-observational-study>.
13. Martins M., Abecasis F. Healthcare professionals approach paediatric fever in significantly different ways and fever phobia is not just limited to parents. *Acta Paediatr.*, 2016, Vol. 105, pp. 829-833.
14. Su F., Nguyen ND., Wang Z., Cai Y., Rogiers P., Vincent J.L. Fever control in septic shock: beneficial or harmful. *Shock*, 2005, Vol. 23, no. 6, pp. 516-520.
15. Vicens-Blanes F., Miró-Bonet R., Molina-Mula J. Analysis of nurses' and physicians' attitudes, knowledge, and perceptions toward fever in children: a systematic review with meta-analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2021, Vol.18, no. 23, 12444. doi: 10.3390/ijerph182312444.

### Авторы:

**Найдёнкина С.Н.** — к.м.н., доцент кафедры поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, г. Ижевск, Удмуртская Республика, Россия

**Ермакова М.К.** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, г. Ижевск, Удмуртская Республика, Россия

### Authors:

**Naydenkina S.N.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Outpatient Pediatrics and Propaedeutics of Childhood Diseases, Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Udmurt Republic, Russian Federation

**Ermakova M.K.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Outpatient Pediatrics and Propaedeutics of Childhood Diseases, Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Udmurt Republic, Russian Federation

Поступила 31.07.2024

Принята к печати 06.08.2024

Received 31.07.2024

Accepted 06.08.2024



## ДИНАМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЦИТОКИНОВ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ, БОЛЕВШИХ РАНЕЕ И НЕ БОЛЕВШИХ COVID-19

Сафронова Э.А.<sup>1,2</sup>, Рябова Л.В.<sup>1</sup>, Зурочка А.В.<sup>3,4</sup>, Добрынина М.А.<sup>2,3,4</sup>, Праскурничий Е.А.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

<sup>4</sup> ФБУН «Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций “Виром”» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия, г. Екатеринбург, Россия

<sup>5</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

**Резюме.** Цель исследования – изучить уровень цитокинов в сыворотке крови больных с ОКС болевших и не болевших COVID-19 в динамике заболевания и лечения. Задачи исследования: выявить группы пациентов с ОКС, перенесших ранее COVID-19 и не болевших этим заболеванием.

Определить уровни цитокинов исходно и в динамике у 2 групп пациентов, болевших и не болевших COVID-19. Произведено исследование содержания цитокинов у 20 больных мужского пола с ОКС без COVID-19 в анамнезе и с ОКС с постковидным синдромом. Содержание цитокинов определялось мультиплексным анализом на приборе MagPlex 100, применяли тест системы для мультиплексного анализа BioRad, США на 17 цитокинов. Исходя из полученных данных можно отметить, что у пациентов, переболевших COVID-19 в сопоставлении с лицами без COVID-19 ранее, были достоверно ниже IL-10, IL-1 $\beta$ , IL-8, а также выше IL-13, IL-6, MCP-1. В динамике статистически значимо ( $p < 0,05$ ) у пациентов, переболевших ранее COVID-19, снизились: IL-10, IL-13, IL-2, IL-6, MCP-1, MIP-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , повысился IL-8 ( $p < 0,05$ ). У больных без COVID-19 в анамнезе: статистиче-

### Адрес для переписки:

Сафронова Элеонора Аркадьевна  
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный  
медицинский университет» Министерства  
здравоохранения РФ  
454114, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.  
Тел.: 8 (982) 316-34-71.  
E-mail: safronovaeleonora68@gmail.com

### Address for correspondence:

Eleonora A. Safronova  
South Ural State Medical University  
64 Vorovsky St  
Chelyabinsk  
454114 Russian Federation  
Phone: +7 (982) 316-34-71.  
E-mail: safronovaeleonora68@gmail.com

### Образец цитирования:

Э.А. Сафронова, Л.В. Рябова, А.В. Зурочка,  
М.А. Добрынина, Е.А. Праскурничий «Динамическая  
оценка цитокинов в периферической крови у пациентов  
с острым коронарным синдромом, болевших ранее и не  
болевших COVID-19» // Российский иммунологический  
журнал, 2025. Т. 28, № 2. С. 321-328.  
doi: 10.46235/1028-7221-17052-DEO

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

### For citation:

E.A. Safronova, L.V. Ryabova, A.V. Zurochka,  
M.A. Dobrynina, E.A. Praskurnichiy “Dynamic evaluation  
of peripheral blood cytokines in former COVID-19 patients with  
acute coronary syndrome”, Russian Journal of Immunology/  
Rossiyskiy Immunologicheskiy Zhurnal, 2025, Vol. 28, no. 2,  
pp. 321-328.  
doi: 10.46235/1028-7221-17052-DEO

© Safronova E.A. et al., 2025  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License  
DOI: 10.46235/1028-7221-17052-DEO

ски значимо в динамике снизились:  $IFN\gamma$ , IL-6, MCP-1, MIP-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , повысился IL-8 ( $p < 0,05$ ). У пациентов с постковидным синдромом по сравнению с лицами без COVID-19 в анамнезе, имелось большее содержание провоспалительных цитокинов, в частности: IL-6, IL-8, MCP-1. В динамике после комплексной терапии (медикаментозной и стентирования коронарных артерий) через 28 дней произошло улучшение некоторых показателей, в частности в обеих группах (болевших ранее и не болевших COVID-19), статистически значимо ( $p < 0,05$ ) снизились провоспалительные цитокины: IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , повысился ( $p < 0,05$ ) противовоспалительный цитокин IL-10. Таким образом, получены нарушения регуляции иммунной системы и, в первую очередь, показателей хемокинов у пациентов с постковидным синдромом и ОКС в отличие от лиц с ОКС, не болевших COVID-19 ранее. У больных острым коронарным синдромом переболевших COVID-19 наблюдается более выраженное нарушение цитокиновой регуляции иммунной системы по сравнению с пациентами, не болевшими коронавирусной инфекцией.

*Ключевые слова:* цитокины, постковидный синдром, COVID-19, острый коронарный синдром, стентирование коронарных артерий, иммунная система

## DYNAMIC EVALUATION OF PERIPHERAL BLOOD CYTOKINES IN FORMER COVID-19 PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

Safronova E.A.<sup>a, b</sup>, Ryabova L.V.<sup>a</sup>, Zurochka A.V.<sup>c, d</sup>, Dobrynina M.A.<sup>b, c, d</sup>, Praskurnichiy E.A.<sup>e</sup>

<sup>a</sup> South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

<sup>b</sup> A. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

<sup>c</sup> Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

<sup>d</sup> Federal Research Institute of Viral Infections "Virom", Yekaterinburg, Russian Federation

<sup>e</sup> N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** The purpose of this study was to evaluate the level of cytokines in the blood serum of patients with acute coronary syndrome (ACS) who had and did not have COVID-19 in the dynamics of the disease and treatment. Our objectives were as follows: To identify groups of patients with ACS who had previously suffered from COVID-19 and who did not have this disease; to determine cytokine levels initially and over time in 2 groups of patients, i.e., those with and without previous COVID-19. Measurement of cytokine levels was carried out in 20 male patients with ACS without a history of COVID-19 and ACS patients with post-COVID syndrome. The contents of cytokines were determined by multiplex analysis on a MagPix 100 device using a test system from BioRad (USA) for 17 cytokines. As based on the data obtained, one may note that in patients who recovered from COVID-19, compared with persons without previous COVID-19, IL-10, IL-1 $\beta$ , IL-8 levels were significantly lower, and IL-13, IL-6, MCP-1 contents were increased. In the course of time, a statistically significant decrease ( $p < 0.05$ ) was found in patients who had previously had COVID-19 for IL-10, IL-13, IL-2, IL-6, MCP-1, MIP-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , whereas IL-8 levels were increased ( $p < 0.05$ ). In patients without a history of COVID-19, a statistically significant decrease was revealed in dynamics for  $IFN\gamma$ , IL-6, MCP-1, MIP-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , along with increase in IL-8 contents ( $p < 0.05$ ). Patients with post-COVID syndrome, compared with those without a history of COVID-19, had a higher content of pro-inflammatory cytokines, in particular, IL-6, IL-8, MCP-1. In the time dynamics after complex therapy (drug and stenting of coronary arteries), there was an improvement in some indices 28 days later. In particular, in both groups (those previously ill, versus not exposed to COVID-19), the following pro-inflammatory cytokines were decreased significantly ( $p < 0.05$ ): IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ . Meanwhile, the anti-inflammatory cytokine IL-10 was increased

( $p < 0.05$ ). Hence, the disturbances in regulation of immunity and, first of all, in chemokine parameters, were obtained in the patients with post-COVID syndrome and ACS, in contrast to the persons with ACS who was not previously affected by COVID-19. In patients with acute coronary syndrome who have recovered from COVID-19, we have found a more pronounced disruption of cytokine regulation of immune system than in patients who did not suffer from the coronavirus infection.

*Keywords: cytokines, post-COVID syndrome, COVID-19, acute coronary syndrome, coronary artery stenting, immune system*

## Введение

Постковидный синдром играет большую роль в развитии иммунных нарушений многих органов и систем. В работах Добрыниной М.А. и соавт. показано, что у 50–65% пациентов, перенесших SARS-CoV-2-инфекцию, через 6 месяцев [2] сохраняется повреждение врожденных систем иммунитета, при этом такое нарушение сопровождается и нарушениями эритроидного и тромбоцитарного роста кроветворения [1, 3]. Проведенное исследование у пациентов с постковидным синдромом с нарушением уровня В1-клеток памяти выявило резкое повышение данных клеток у 15,3% обследованных. Это сопровождалось увеличением общих В-клеток памяти и В1-общих лимфоцитов (преимущественно за счет В1-клеток памяти), повышенным уровнем общих Т-лимфоцитов и общего IgA. В то же время у данной группы пациентов отмечалось резкое снижение плазмоцитов и В2-лимфоцитов (как клеток памяти, так и не клеток памяти), натуральных киллеров, Т-регуляторных клеток, Т-клеток ранней активации (CD25<sup>+</sup>) и С3а-фрагмента комплемента [10]. Эти данные говорят о том, что у пациентов формируется особый тип нарушения иммунной системы, а именно дезорганизация переключения В-лимфоцитов с синтеза IgM на IgG и IgA, что приводит к резкому снижению В2-субпопуляций лимфоцитов. Возможно, такое нарушение связано с резким снижением Т-регуляторных лимфоцитов и Т-лимфоцитов, отвечающих за регуляцию формирования дифференцировки В-лимфоцитов [10] с клеток, несущих IgM-рецепторы, на клетки, синтезирующие IgG и IgA (Т-лимфоцитов ранней активации, несущих маркер к IL-2). Кроме того, у таких больных также наблюдается снижение параметров гемоглобина и тромбоцитов, что может в свою очередь способствовать у них проявлениям гипоксии и возможному нарушению системы свертывания крови [4, 10]. Постковидный синдром также играет большую роль в развитии острого коронарного синдрома (ОКС). У лиц с острым коронарным синдромом, перенесших COVID-19 с

преимущественно нормальным и повышенным уровнем цитотоксических Т-клеток, наблюдалось более тяжелое течение заболевания: преобладали пациенты с острым инфарктом миокарда, у них была выше смертность, длительное лечение и стентирование. тромбоз наблюдался чаще. У больных с повышенными цитотоксическими Т-клетками отмечалось максимальное увеличение эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, лимфоцитов как общего количества, так и субпопуляций — Т-хелперов, Т-НК-лимфоцитов, НК-лимфоцитов, Т-лимфоцитов ранней и поздней активации, В1 и В2-лимфоциты, показатель НСТ-индуцированного теста. У пациентов с нормальным уровнем НК-клеток по сравнению с другими группами наблюдалось увеличение спонтанной активности и индекса НСТ, достоверное снижение С3а и С5а фрагментов комплемента. Распространенность тромбоза стента и смертность в группе пациентов с нормальным уровнем цитотоксических Т-клеток могут указывать на вялость иммунной системы у этих пациентов с плохими исходами [7, 13].

**Цель исследования** — изучить уровень цитокинов в сыворотке крови больных с ОКС болевших и не болевших COVID-19 в динамике заболевания и лечения.

**Задачи исследования:** выявить группы пациентов с ОКС, перенесших ранее COVID-19 и не болевших этим заболеванием.

Определить уровни цитокинов исходно и в динамике у 2 групп пациентов, болевших и не болевших COVID-19.

## Материалы и методы

Произведено исследование содержания цитокинов у 20 больных мужского пола с ОКС без COVID-19 в анамнезе [6] и с ОКС с постковидным синдромом. Содержание цитокинов определялось мультиплексным анализом на приборе MagPix 100, применяли тест системы для мультиплексного анализа BioRad, США на 17 цитокинов [5]. Все больные подписывали информированное согласие (протокол Этического комитета

**ТАБЛИЦА 1. ДИНАМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СОДЕРЖАНИЯ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ, БОЛЕВШИХ И НЕ БОЛЕВШИХ COVID-19**

TABLE 1. DYNAMIC FEATURES OF THE CONTENT OF CYTOKINES IN THE BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME WHO HAD AND DID NOT HAVE COVID-19

Показатель Index	Болевшие COVID-19 исходно Sick with COVID-19 initially	Болевшие COVID-19 в динамике Sick with COVID-19 in dynamics	Не болевшие COVID-19 исходно Did not have COVID-19 at baseline	Не болевшие COVID-19 в динамике Those who have not had COVID-19 over time	p
<b>GM-CSF, пг/мл</b> GM-CSF, pg/mL	0,061±0,033	0,096±0,054	0,153±0,073	0,218±0,107	
<b>IFN<math>\gamma</math>, пг/мл</b> IFN $\gamma$ , pg/mL	1,141±0,465	0,750±0,367	0,785±0,350	0,248±0,125	p <sub>3,4</sub> = 0,049
<b>IL-10, пг/мл</b> IL-10, pg/mL	1,151±0,398	0,372±0,104	16,470±7,441	37,743±25,797	p <sub>1,2</sub> = 0,033 p <sub>1,3</sub> = 0,023
<b>IL-12, пг/мл</b> IL-12, pg/mL	0,141±0,070	0,548±0,151	0,728±0,224	0,727±0,341	
<b>IL-13, пг/мл</b> IL-13, pg/mL	0,292±0,124	0,034±0,007	0,034±0,007	0,056±0,023	p <sub>1,2</sub> = 0,049 p <sub>1,3</sub> = 0,049
<b>IL-17, пг/мл</b> IL-17, pg/mL	0,185±0,120	0,474±0,290	0,595±0,403	0,654±0,302	
<b>IL-1<math>\beta</math>, пг/мл</b> IL-1 $\beta$ , pg/mL	0,062±0,024	1,169±0,735	2,053±1,233	0,926±0,537	p <sub>1,3</sub> = 0,049
<b>IL-2, пг/мл</b> IL-2, pg/mL	2,502±1,547	0,222±0,100	0,523±0,164	0,366±0,169	p <sub>1,2</sub> = 0,049
<b>IL-4, пг/мл</b> IL-4, pg/mL	0,350±0,234	0,074±0,035	0,108±0,067	0,078±0,046	
<b>IL-5, пг/мл</b> IL-5, pg/mL	1,178±0,525	1,175±0,625	2,416±0,971	1,003±0,454	
<b>IL-6, пг/мл</b> IL-6, pg/mL	6,991±3,188	0,891±0,285	3,302±1,073	1,080±0,489	p <sub>1,2</sub> = 0,032 p <sub>1,3</sub> = 0,049 p <sub>3,4</sub> = 0,033
<b>IL-7, пг/мл</b> IL-7, pg/mL	0,626±0,206	0,626±0,206	0,756±0,271	0,831±0,396	
<b>IL-8, пг/мл</b> IL-8, pg/mL	95,717±53,527	320,476±129,535	288,365±54,241	358,413±52,819	p <sub>1,2</sub> = 0,049 p <sub>1,3</sub> = 0,030 p <sub>3,4</sub> = 0,049
<b>MCP-1, пг/мл</b> MCP-1, pg/mL	98,717±23,965	77,224±15,404	77,111±18,996	46,921±11,512	p <sub>1,2</sub> = 0,049 p <sub>1,3</sub> = 0,049 p <sub>3,4</sub> = 0,049
<b>MIP-1<math>\beta</math>, пг/мл</b> MIP-1 $\beta$ , pg/mL	55,489±18,669	16,865±3,383	53,871±10,734	32,810±5,955	p <sub>1,2</sub> = 0,024 p <sub>3,4</sub> = 0,049
<b>TNF<math>\alpha</math>, пг/мл</b> TNF $\alpha$ , pg/mL	6,899±1,272	2,959±0,518	9,010±2,204	4,288±0,798	p <sub>1,2</sub> = 0,003 p <sub>3,4</sub> = 0,029

Примечание. IL – интерлейкин, TNF – опухоленекротический фактор, MIP-1 $\beta$  – макрофагальный воспалительный белок 1 $\beta$ , MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок-1, GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, IFN $\gamma$  – интерферон гамма.

Note. IL, interleukin; TNF, tumor necrotic factor; MIP-1 $\beta$ , macrophage inflammatory protein 1 $\beta$ ; MCP- $\beta$ , monocyte chemoattractant protein-1; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; IFN $\gamma$ , interferon gamma.



ЮУГМУ Минздрава России № 9 от 11.09.2006 и протокол этического комитета ГАУЗ ОТКЗ ГКБ № 1 г. Челябинска № 12 от 10.10.2022) [6].

Обе группы пациентов не отличались по возрасту, продолжительность госпитализации и развитие острого инфаркта миокарда преобладали у лиц с постковидным синдромом.

В таблице 1 представлены данные о содержании цитокинов в периферической крови лиц, перенесших и не перенесших COVID-19 исходно и в динамике (через 28 дней).

## Результаты и обсуждение

Исходя из полученных данных, можно отметить, что у пациентов, переболевших COVID-19 в сопоставлении с лицами без COVID-19 ранее, был достоверно ниже IL-10, IL-1 $\beta$ , IL-8, а также выше IL-13, IL-6, MCP-1. В динамике статистически значимо ( $p < 0,05$ ) у пациентов, переболевших ранее COVID-19, снизились: IL-10, IL-13, IL-2, IL-6, MCP-1, MIP-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , повысился IL-8 ( $p < 0,05$ ). У больных без COVID-19 в анамнезе: статистически значимо в динамике снизились: IFN $\gamma$ , IL-6, MCP-1, MIP-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , повысился IL-8 ( $p < 0,05$ ). У пациентов с постковидным синдромом по сравнению с лицами без COVID-19 в анамнезе [8], имелось большее содержание провоспалительных цитокинов, в частности: IL-6, IL-8, MCP-1. В динамике после комплексной терапии (медикаментозной и стентирования коронарных артерий) через 28 дней произошло улучшение некоторых показателей,

в частности в обеих группах (болевших ранее и не болевших COVID-19), статистически значимо ( $p < 0,05$ ) снизились провоспалительные цитокины: IL-6, IL-8, MCP-1, MCP-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , повысился ( $p < 0,05$ ) противовоспалительный цитокин IL-10. В работе Eberhardt N. и соавт. проиллюстрировано, что COVID-19 вызывает мощную воспалительную реакцию, включающую интерлейкины IL-6 и IL-1 $\beta$ , ключевые цитокины, которые, как известно, вызывают ишемические сердечно-сосудистые события. Инфекция COVID-19 атеросклеротических сосудистых эксплантатов человека повторяет иммунный ответ, наблюдаемый в культивируемых макрофагах, включая секрецию проатерогенных цитокинов [11]. Li H. и соавт. в своей работе показали, что повышенный уровень интерлейкина-6 в крови может быть независимо связан с более высоким риском сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин у пациентов с ОКС [12].

Таким образом, получены нарушения регуляции иммунной системы и, в первую очередь, показателей хемокинов у пациентов с постковидным синдромом и ОКС в отличие от лиц с ОКС, не болевших COVID-19 ранее.

## Выводы

У больных острым коронарным синдромом переболевших COVID-19, наблюдается более выраженное нарушение цитокиновой регуляции иммунной системы, по сравнению с пациентами, не болевшими коронавирусной инфекцией [6].

## Список литературы / References

1. Добрынина М.А., Зурочка А.В., Зурочка В.А., Рябова Л.В., Сарапульцев А.П. Формирование подходов к иммунокоррекции нарушений иммунной системы у постковидных пациентов // Российский иммунологический журнал, 2023. Т. 26, № 4. С. 641-646. [Dobrynina M.A., Zurochka A.V., Zurochka V.A., Ryabova L.V., Sarapultsev A.P. Formation of approaches to immunocorrection of immune system disorders in post-Covid patients. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2023, Vol. 26, no. 4, pp. 641-646. (In Russ.)] doi: 10.46235/1028-7221-13492-ATC.
2. Добрынина М.А., Зурочка А.В., Комелькова М.В., Luo S., Семенова Д.А. Оценка взаимосвязи нарушения цитотоксических Т-лимфоцитов с другими компартментами иммунной системы у постковидных пациентов // Вестник уральской медицинской академической науки, 2022. Т. 19, № 3. С. 294-303. [Dobrynina M.A., Zurochka A.V., Komelkova M.V., Luo S., Semenova D.A. Assessment of the relationship between the disturbance of cytotoxic T-lymphocytes and other compartments of the immune system in post-Covid patients. *Vestnik uralskoy meditsinskoy akademicheskoy nauki = Bulletin of the Ural Medical Academic Science*, 2022, Vol. 19, no. 3, pp. 294-303. (In Russ.)] doi: 10.22138/2500-0918-2022-19-3-294-303.
3. Добрынина М.А., Зурочка А.В., Комелькова М.В., Зурочка В.А., Праскурничий Е.А., Рябова Л.В., Сарапульцев А.П. Изменения врожденных факторов иммунной системы по данным изучения иммунной

системы периферической крови у постковидных пациентов // Инфекция и иммунитет, 2023. Т. 13, № 5. С. 864-872. [Dobrynina M.A., Zurochka A.V., Komelkova M.V., Zurochka V.A., Praskurnichiy E.A., Ryabova L.V., Sarapultsev A.P. Changes in innate factors of the immune system according to a study of the peripheral blood immune system in post-Covid patients. *Infektsiya i иммунитет = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2023, Vol. 13, no.5, pp. 864-872. (In Russ.)]. doi: 10.15789/2220-7619-AII-9641.

4. Добрынина М.А., Зурочка А.В., Комелькова М.В., Зурочка В.А., Праскурничий Е.А., Рябова Л.В., Сарапульцев А.П. Нарушение В-клеточного звена иммунной системы и связанных с ним нарушений иммунитета у постковидных пациентов // Российский иммунологический журнал, 2023. Т. 26, № 3. С. 241-250. [Dobrynina M.A., Zurochka A.V., Komelkova M.V., Zurochka V.A., Praskurnichiy E.A., Ryabova L.V., Sarapultsev A.P. Disturbance of the B-cell component of the immune system and associated immunity disorders in post-Covid patients. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2023, Vol. 26, no. 3, pp. 241-250. (In Russ.)] doi: 10.46235/1028-7221-9636-DIT.

5. Зурочка А.В., Хайдуков С.В., Кудрявцев И.В., Черешнев В.А. Проточная цитометрия в медицине и биологии. 2 изд., доп. и расш. Екатеринбург: РИО УрО РАН, 2014. 576 с. [Zurochka A.V., Khaidukov S.V., Kudryavtsev I.V., Chereshev V.A. Flow cytometry in medicine and biology. 2<sup>nd</sup> edition supplemented and expanded]. Yekaterinburg: RIO Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2014. 576 p.

6. Сафронова Э.А., Рябова Л.В. Особенности Т-клеточного звена иммунитета у больных с острым коронарным синдромом, болевших и не болевших COVID-19, в зависимости от содержания натуральных киллеров // Российский иммунологический журнал, 2023. Т. 26, № 3. С. 389-396. [Safronova E.A., Ryabova L.V. Features of the T-cell immunity in patients with acute coronary syndrome, with and without COVID-19, depending on the content of natural killer cells. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2023, Vol. 26, no. 3, pp. 389-396. (In Russ.)] doi: 10.46235/1028-7221-9640-FOT.

7. Сафронова Э.А., Рябова Л.В., Зурочка А.В. Клинико-иммунологическая характеристика пациентов с острым коронарным синдромом, перенесших Covid-19 // Вестник Уральской медицинской академической науки, 2023. Т. 20, № 1-2. С. 31-39. [Safronova E.A., Ryabova L.V., Zurochka A.V. Clinical and immunological characteristics of patients with acute coronary syndrome who have had Covid-19. *Vestnik uralskoy meditsinskoy akademicheskoy nauki = Bulletin of the Ural Medical Academic Science*, 2023, Vol. 20, no. 1-2, pp. 31-39. (In Russ.)]

8. Сафронова Э.А., Рябова Л.В., Зурочка А.В. Особенности иммунного статуса пациентов с острым коронарным синдромом, болевших и не болевших COVID-19, в зависимости от уровня В1-лимфоцитов // Российский иммунологический журнал, 2023. Т. 26, № 4. С. 619-626. [Safronova E.A., Ryabova L.V., Zurochka A.V. Features of the immune status of patients with acute coronary syndrome, those with and without COVID-19, depending on the level of B1 lymphocytes. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2023, Vol. 26, no. 4, pp. 619-626. (In Russ.)] doi: 10.46235/1028-7221-13989-FOI.

9. Сафронова Э.А., Рябова Л.В., Зурочка А.В., Добрынина М.А., Задорина Е.В. Динамическая оценка Т-лимфоцитов и гуморального иммунитета у пациентов с острым коронарным синдромом, болевших и не болевших COVID-19, в зависимости от содержания CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитов // Медицинский вестник Юга России, 2024. Т.15, № 1. С. 148-158. [Safronova E.A., Ryabova L.V., Zurochka A.V., Dobrynina M.A., Zadorina E.V. Dynamic assessment of T-lymphocytes and humoral immunity in patients with acute coronary syndrome, with and without COVID-19, depending on the content of CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T-lymphocytes. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii = Medical Bulletin of the South of Russia*, 2024, Vol. 15, no. 1, pp. 148-158. (In Russ.)]

10. Dobrynina M.A., Ibragimov R.V., Kritsky I.S., Verkhovskaya M.D., Mosunov A.A., Sarapultsev G.P., Zurochka A.V., Zurochka V.A., Sarapultsev A.P., Komelkova M.V., Ryabova L.V., Praskurnichiy E.A. Post-COVID immunopathology syndrome: characteristics of phenotypical changes in the immune system in post-COVID patients. *Medical Immunology (Russia)*, 2023, Vol. 25, no. 4, pp. 791-796. doi: 10.15789/1563-0625-PCI-2707.

11. Eberhardt N., Noval M.G., Kaur R., Sajja S., Amadori L., Das D., Cilhoroz B., Stewart O., Fernandez D.M., Shamailova R., Guillen A.V., Jangra S., Schotsaert M., Gildea M., Newman J.D., Faries P., Maldonado T., Rockman C., Rapkiewicz A., Stapleford K.A., Narula N., Moore K.J., Giannarelli C. SARS-CoV-2 infection triggers

pro-atherogenic inflammatory responses in human coronary vessels. *bioRxiv [Preprint]*, 2023, 2023.08.14.553245. doi: 10.1101/2023.08.14.553245. Update in: *Nat. Cardiovasc. Res.*, 2023, Vol. 2, no. 10, pp. 899-916.

12. Li H., Cen K., Sun W., Feng B. Predictive value of blood interleukin-6 level in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Immunol. Invest.*, 2021, Vol. 50, no. 8, pp. 964-976.

13. Safronova E.A., Ryabova L.V., Zurochka A.V. Features of the immune status of patients with acute coronary syndrome who underwent COVID-19, depending on the number of cytotoxic T lymphocytes (CD8+). *Medical Immunology (Russia)*, 2023, Vol. 25, no. 4, pp. 785-790. doi: 10.15789/1563-0625-FOT-2834.

---

**Авторы:**

**Сафронова Э.А.** — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск; ассистент кафедры терапии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

**Рябова Л.В.** — д.м.н., доцент, профессор кафедры безопасности жизнедеятельности, медицины катастроф, скорой и неотложной медицинской помощи ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

**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 «Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций “Виром”» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия, г. Екатеринбург, Россия

**Authors:**

**Safronova E.A.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Polyclinic Therapy and Clinical Pharmacology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk; Assistant Professor, Department of Therapy of the University of Innovation and Continuing Education, A. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

**Ryabova L.V.**, PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Professor, Department of Life Safety, Disaster Medicine, Emergency Medicine, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

**Zurochka A.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Honored Worker of Science of the Russian Federation, Leading Research Associate, Laboratory of Immunopathophysiology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences; Leading Research Associate, Laboratory of Transmissible Viral Diseases, Federal Research Institute of Viral Infections “Virom”, Yekaterinburg, Russian Federation

**Добрынина М.А.** — к.м.н., научный сотрудник лаборатории иммунопатофизиологии ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург; старший научный сотрудник лаборатории трансмиссивных вирусных инфекций ФБУН «Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций “Вирум”» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия, г. Екатеринбург; доцент кафедры терапии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

**Праскурничий Е.А.** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии медико-биологического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

**Dobrynina M.A.**, PhD (Medicine), Research Associate, Laboratory of Immunopathophysiology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg; Senior Research Associate, Laboratory of Transmissible Viral Diseases, Federal Research Institute of Viral Infections “Virom”, Yekaterinburg; Associate Professor, Department of Therapy of the University of Innovation and Continuing Education, A. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

**Praskurnichiy E.A.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Therapy, Faculty of Medical Biology, N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

---

Поступила 31.07.2024  
Принята к печати 06.08.2024

Received 31.07.2024  
Accepted 06.08.2024



## МИТОХОНДРИАЛЬНОЕ РАЗОБЩЕНИЕ – НОВЫЙ ЭЛЕМЕНТ В ПАТОГЕНЕЗЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Воронова С.С.<sup>1</sup>, Бограя М.М.<sup>1</sup>, Вульф М.А.<sup>1</sup>, Горбачева А.М.<sup>1</sup>, Газатова Н.Д.<sup>1</sup>, Кузнецов Г.Л.<sup>2</sup>, Литвинова Л.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ КО «Центральная городская клиническая больница», г. Калининград, Россия

**Резюме.** Главными факторами развития метаболического синдрома (МС) являются ожирение и инсулинорезистентность. У больных МС активно происходит накопление свободных жирных кислот в печени, что может приводить к нарушению гомеостаза и метаболизма гепатоцитов и, как следствие, – развитию митохондриальной дисфункции, окислительного стресса и апоптоза клеток. Митохондриальная дисфункция достаточно широко изучена в контексте патогенеза компонентов метаболического синдрома, однако процессы митохондриального разобщения до конца не ясны. Митохондриальное разобщение (МР) – процесс, который ассоциирован со снижением синтеза АТФ и активных форм кислорода (АФК) в митохондриях. Он осуществляется белками из семейства UCP (uncoupling proteins), а также ANT (АДФ/АТФ транслоказы). «Мягкое» МР необходимо для поддержания нормальной работы митохондрий, в то время как «жесткое» МР может приводить к митохондриальной дисфункции. Таким образом, целью работы явилось изучение уровня экспрессии деацетилазы *SIRT1 VI*, транскрипционных факторов *PGC-1α*, *PPAR-α*, *PPAR-γ*, стимулирующих липогенез и β-окисление СЖК, генов белков митохондриальных разобщителей *ANT2*, *UCP2* в печени у больных МС.

В исследование было включено две группы: больные МС (критерии включения: ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>, кроме того, наличие сахарного диабета второго типа и/или тощаковая глюкоза в крови > 5,5 ммоль/л), группа контроля (ИМТ < 30 кг/м<sup>2</sup>, отсутствие инфекционных и хронических заболеваний). Биохимический анализ показателей крови пациентов проводился на биохимическом анализаторе Fuguno SA-180 (Fuguno Electric Company, Япония) с использованием тест-систем DiaSys (DiaSys Diagnostic Systems, Хольцхайм, Германия). Уровни экспрессии генов интереса в биоптатах печени оценивали с помощью количественной ОТ-ПЦР с использованием SYBR Green (ЗАО «Евроген», Россия).

У больных МС установлено значимое (в сравнении с контролем) повышение уровня экспрессии гена транскрипционного фактора *PPAR-γ*, ассоциированное с липогенезом *de novo* в печени, а также

### Адрес для переписки:

Бограя Мария Михайловна  
ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет  
имени Иммануила Канта»  
236022, Россия, г. Калининград, ул. Гайдара, 6, НТП  
«Фабрика», каб. 301.  
Тел.: 8 (952) 054-86-69.  
E-mail: mbograya@mail.ru

### Address for correspondence:

Maria M. Bograya  
Immanuel Kant Baltic Federal University  
6 Gaydar St, STP "Fabric", room 301.  
Kaliningrad  
236022 Russian Federation  
Phone: +7 (952) 054-86-69.  
E-mail: mbograya@mail.ru

### Образец цитирования:

С.С. Воронова, М.М. Бограя, М.А. Вульф,  
А.М. Горбачева, Н.Д. Газатова, Г.Л. Кузнецов,  
Л.С. Литвинова «Митохондриальное разобщение –  
новый элемент в патогенезе метаболического  
синдрома: пилотное исследование» // Российский  
иммунологический журнал, 2025. Т. 28, № 2. С. 329-336.  
doi: 10.46235/1028-7221-17056-MUA

© Воронова С.С. и соавт., 2025  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### For citation:

S.S. Voronova, M.M. Bograya, M.A. Vulf, A.M. Gorbacheva,  
N.D. Gazatova, G.L. Kuznetsov, L.S. Litvinova  
"Mitochondrial uncoupling, a new element in pathogenesis  
of metabolic syndrome: a pilot study", Russian Journal  
of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2025,  
Vol. 28, no. 2, pp. 329-336.  
doi: 10.46235/1028-7221-17056-MUA

© Voronova S.S. et al., 2025  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-17056-MUA

увеличение экспрессии гена митохондриального разобщителя *ANT2*. Экспрессия других генов (*SIRT1 VI*, *PGC-1 $\alpha$* , *PPAR- $\alpha$* , *UCP2*), определяемых в биоптатах печени, полученных у больных МС, значимо не изменялась. Повышенная экспрессия гена *ANT2* у пациентов с МС может быть связана как с компенсаторными, протекторными механизмами — активацией «мягкого» МР, так и с патологическими процессами — следствием «жесткого» МР. Необходимо проведение дополнительных исследований влияния факторов *ANT2* и *UCP2* на клеточный метаболизм (продукцию АТФ, АФК, развитие окислительного стресса) как непосредственно в ткани печени человека, так и на клеточных культурах. В статье впервые представлены результаты по оценке экспрессии генов митохондриальных разобщителей (*ANT2*, *UCP2*) в печени у больных МС.

*Ключевые слова:* митохондриальная дисфункция, митохондриальное разобщение, метаболический синдром, разобщающий белок 2, АДФ/АТФ транслокатор 2, липогенез *de novo* в печени

## MITOCHONDRIAL UNCOUPLING, A NEW ELEMENT IN PATHOGENESIS OF METABOLIC SYNDROME: A PILOT STUDY

Voronova S.S.<sup>a</sup>, Bograya M.M.<sup>a</sup>, Vulf M.A.<sup>a</sup>, Gorbacheva A.M.<sup>a</sup>,  
Gazatova N.D.<sup>a</sup>, Kuznetsov G.L.<sup>b</sup>, Litvinova L.S.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

<sup>b</sup> Kaliningrad Region Central City Clinical Hospital, Kaliningrad, Russian Federation

**Abstract.** Obesity and insulin resistance are the main factors in development of metabolic syndrome (MetS). In patients with MetS, there is an active accumulation of free fatty acids in the liver, which may lead to disturbances in homeostasis and metabolism of hepatocytes, thus resulting in mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and cellular apoptosis. Mitochondrial dysfunction has been extensively studied in the context of pathogenetic features of metabolic syndrome. However, the processes of mitochondrial uncoupling remain unclear. Mitochondrial uncoupling (MU) is a process associated with a decrease in ATP synthesis and reactive oxygen species (ROS) in mitochondria. It is mediated by proteins from the UCP (uncoupling proteins) family, as well as ANT (ADP/ATP translocase). “Mild” MU is necessary for maintaining normal mitochondrial function, whereas “severe” MU may lead to mitochondrial dysfunction. Thus, the aim of the present study was to investigate the expression levels of *SIRT1 VI* deacetylase, transcription factors *PGC-1 $\alpha$* , *PPAR- $\alpha$* , *PPAR- $\gamma$*  that stimulate lipogenesis and  $\beta$ -oxidation of FFAs, and expression of some genes encoding mitochondrial uncouplers *ANT2* and *UCP2* in the liver of patients with MetS. The study included two groups, as follows: patients with MetS (inclusion criteria: BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, along with type 2 diabetes and/or fasting blood glucose > 5.5 mmol/L), and a control group (BMI < 30 kg/m<sup>2</sup>, absence of infectious and chronic diseases). Biochemical analysis of blood parameters was conducted using the Furuno CA-180 biochemical analyzer (Furuno Electric Company, Japan) with DiaSys test systems (DiaSys Diagnostic Systems, Holzheim, Germany). The expression levels of the genes of interest in liver biopsies were assessed using quantitative RT-PCR with SYBR Green (Evrogen, Russia).

In patients with MetS, a significant increase (compared to the control group) in expression level of the *PPAR- $\gamma$*  transcription factor was found, being associated with *de novo* lipogenesis in the liver, as well as increased expression of mitochondrial *ANT2* uncoupler gene. Expression levels of other genes (*SIRT1 VI*, *PGC-1 $\alpha$* , *PPAR- $\alpha$* , *UCP2*) measured in liver biopsies from the patients with MetS did not show significant changes. An increased expression of the *ANT2* gene in MetS patients may be related to both compensatory protective mechanisms, e.g., activation of “mild” MU, and pathological processes resulting from “strong” MU. Further studies are needed to investigate the effects of *ANT2* and *UCP2* on the cellular metabolism (ATP production, ROS generation, development of oxidative stress), both directly in human liver tissue, and in cell cultures. This article presents for the first time the results concerning expression of mitochondrial uncoupler genes (*ANT2*, *UCP2*) in the liver of patients with MetS.

*Keywords:* mitochondrial dysfunction, mitochondrial uncoupling, metabolic syndrome, uncoupling protein 2, ADP/ATP translocase 2, liver, *de novo* lipogenesis

Исследование выполнено на средства государственного задания (FZWM-2024-0012).

## Введение

Метаболический синдром (МС) – мультифакторное заболевание, включающее в себя множество компонентов, основными из которых являются: ожирение, сахарный диабет 2-го типа (СД2Т) или ИР, артериальная гипертензия, атеросклероз [1]. Вследствие избыточного количества свободных жирных кислот (СЖК) в периферической крови больных МС, в печени происходит активный липогенез *de novo*, что способствует развитию неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [2]. Стеатоз, при отсутствии должной терапии, может прогрессировать до стеатогепатита, который характеризуется фиброзом печени, воспалением [2]. Накопление СЖК в печени больных МС стимулирует усиленный синтез АТФ в митохондриях гепатоцитов, что влечет за собой повышение внутриклеточной концентрации активных форм кислорода (АФК). Для предотвращения окислительного стресса (ОС), в митохондриях компенсаторно активируются процессы митохондриального разобщения (МР). МР происходит во многих метаболически активных тканях организма: жировой ткани, сердечных и скелетных мышцах, иммунных клетках крови, в печени [3].

МР осуществляется через различные механизмы. Например, UCP1 и белки подсемейства АДФ/АТФ транслоказы (ANT 1-3), переносят протоны водорода из межмембранного пространства в матрикс митохондрии в присутствии СЖК, способствуя тем самым снижению протонного градиента и, следовательно, уменьшая эффективность синтеза АТФ и АФК, а также стимулируя термогенез [4, 7]. Стоит отметить, что основная функция белка ANT – перенос молекул АДФ/АТФ через митохондриальную мембрану; однако исследователями было отмечено, что ANT участвует также в МР [4]. Таким образом, белок ANT выполняет двойную функцию в митохондрии: 1) перенос молекул АДФ/АТФ; 2) перенос протонов водорода в присутствии СЖК.

Механизм осуществления МР другими белками, UCP2 и UCP3, точно неизвестен. Первоначально предполагали, что UCP2 и UCP3, подобно UCP1, являются протонофорами [8]. Однако в последних исследованиях было обнаружено, что UCP2 и UCP3 являются переносчиками С4-метаболитов цикла Кребса (оксалоацетат, малат, аспарат) [10, 13]. Другие исследователи предлагают для UCP2 совмещенную функцию: перенос

протонов и перенос С4-метаболитов [12]. Тем не менее вопрос осуществления функций МР посредством UCP2 и UCP3 все еще остается открытым.

МР может быть двух типов: «мягким» и «жестким». «Мягкое» МР (от англ. *mild uncoupling*) необходимо для поддержания нормальной жизнедеятельности клетки, особенно в условиях активного синтеза АТФ [11]. «Жесткое» разобщение возникает при избыточной активации белков-разобщителей и приводит к фатальному снижению концентрации АТФ в клетке, повышению уровня АФК, и далее – к гипоксии и ее гибели.

МР опосредует не только метаболические процессы, но и иммунные, например, МР участвует в дифференциации макрофагов [6].

Таким образом, целью работы явилась оценка уровня экспрессии генов деацетилазы *SIRT1*, *VI*, транскрипционных факторов *PGC-1α*, *PPAR-α*, *PPAR-γ*, стимулирующих липогенез и β-окисление СЖК, генов белков митохондриальных разобщителей *ANT2*, *UCP2* в биоптатах печени, полученных у больных МС.

## Материалы и методы

В исследовании приняли участие 47 пациентов (средний возраст составил  $45,23 \pm 8,56$  года, 28 женщин и 19 мужчин), которые были разделены на две группы: 1) контрольная группа, критерии включения: ИМТ < 30 кг/м<sup>2</sup>, отсутствие хронических и инфекционных заболеваний, тощаксовая глюкоза крови < 5,5 ммоль/л; 2) пациенты с МС, критерии включения: ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>, наличие СД 2 типа и/или тощаксовая глюкоза в крови > 5,5 ммоль/л.

Материалом для биохимических исследований являлась кровь, полученная путем пункции локтевой вены, взятая утром натощак, в вакуумные пробирки с активатором образования сгустка для получения сыворотки. Анализ биохимических показателей крови проводился на анализаторе Furuno CA-180 (Furuno Electric Company, Япония) с использованием тест-систем DiaSys (DiaSys Diagnostic Systems, Хольцхайм, Германия).

Материалом для исследования экспрессии генов интереса (*SIRT1*, *VI*, *PGC-1α*, *PPAR-α*, *PPAR-γ*, *ANT2*, *UCP2*) служили биоптаты печеночной ткани, полученные у лиц обеих групп в ходе выполнения плановых лапароскопических операций. Уровень экспрессии генов в биоматериале (*SIRT1*, *VI*, *PGC-1α*, *PPAR-α*, *PPAR-γ*, *ANT2*, *UCP2*) изучали с помощью количественной ОТ-ПЦР с

использованием SYBR Green (ЗАО «Евроген», Россия).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 9.3.1. Для статистической обработки использовались критерий Шапиро–Уилка, Т-тест Стьюдента с критерием Уэлча, коэффициент корреляции Спирмена.

## Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ клинических и биохимических показателей групп, включенных в исследование, представлен в таблице 1.

Согласно полученным нами результатам, уровень экспрессии транскрипционного фактора *PPAR-γ* в печени у больных МС был повышен в 1,2 раза ( $p = 0,0278$ ) в сравнении с контролем, в то время как уровень экспрессии мРНК генов *SIRT1 V1*, *PGC-1α*, *PPAR-α* значимо не изменялся

( $p = 0,6629$ ,  $p = 0,1588$ ,  $p = 0,8249$  соответственно) (рис. 1А).

Уровень экспрессии гена митохондриального разобщителя *ANT2* был значимо повышен в биоптатах печени, полученных у больных МС ( $p = 0,0197$ ), тогда как экспрессия гена *UCP2* значимо не изменялась ( $p = 0,07$ ) (рис. 1А).

У объединенных групп (контроль и МС) были выявлены положительные корреляции: *SIRT1 V1* ( $r = 0,411$ ,  $p = 0,033$ ), *PPAR-α* ( $r = 0,382$ ,  $p = 0,034$ ), *PGC-1α* ( $r = 0,599$ ,  $p = 0,000089$ ) с *UCP2*, а также: *PPAR-γ* ( $r = 0,306$ ,  $p = 0,049$ ), *PGC-1α* ( $r = 0,503$ ,  $p = 0,002$ ) с *ANT2* (рис. 1Б). Кроме того, была выявлена положительная взаимосвязь между уровнем глюкозы натощак и экспрессией *ANT2* ( $r = 0,469$ ,  $p = 0,001$ ) (рис. 1Б).

Повышение экспрессии мРНК генов *PPAR-γ*, согласно данным литературы, ассоциировано с липогенезом *de novo* в печени [15], в то время как экспрессия генов *SIRT1 V1* и *PPAR-α* взаи-

ТАБЛИЦА 1. КЛИНИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

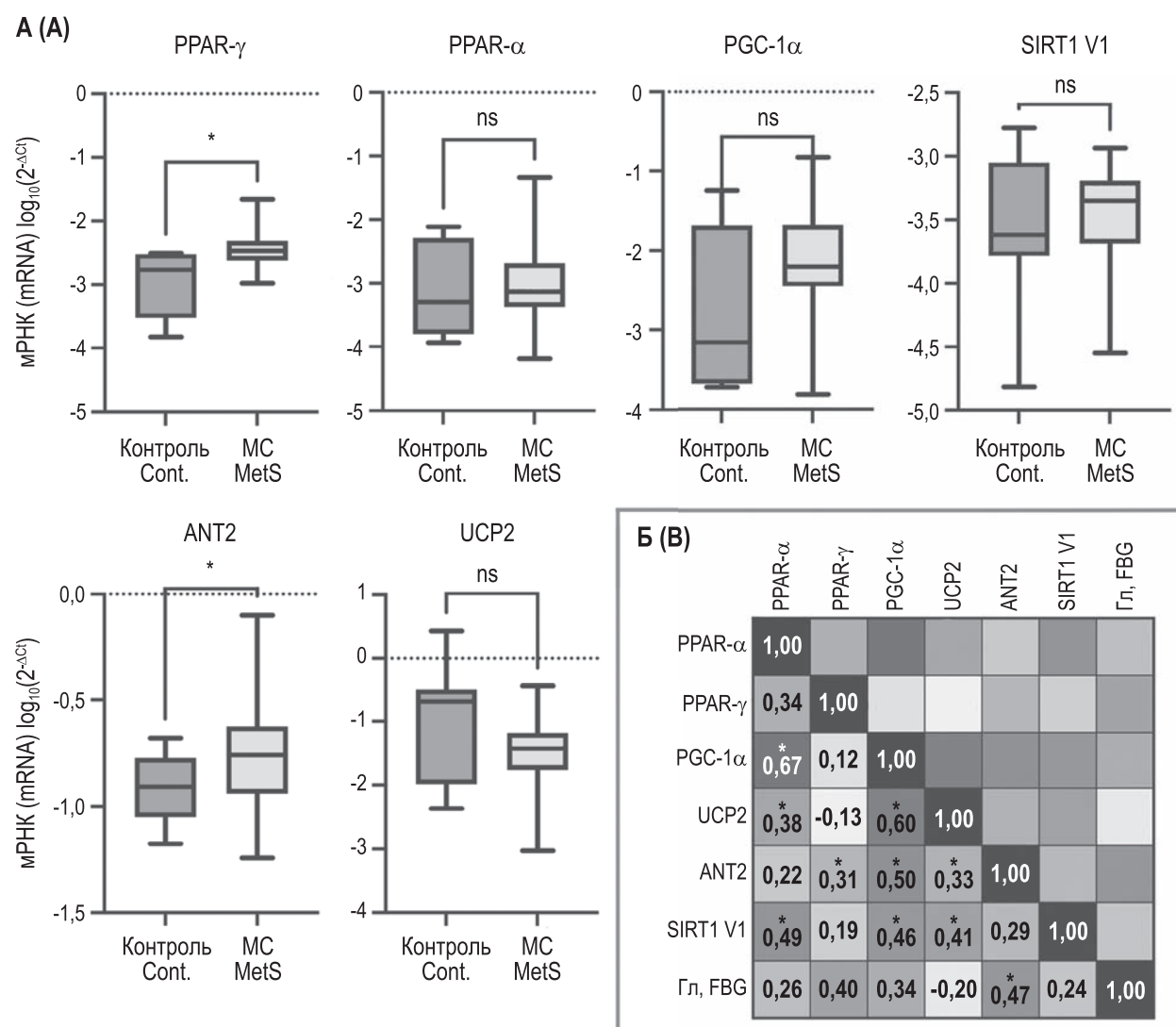
TABLE 1. CLINICAL AND BIOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF STUDY GROUPS

	Контрольная группа Control group n = 11	Метаболический синдром Metabolic syndrome n = 36	р-значение p-value
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> BMI, kg/m <sup>2</sup>	22,98±3,96	47,69±10,26	0,0001 <sup>1</sup>
Возраст, годы Age, years	43,20±7,58	46,84±8,78	0,2191 <sup>2</sup>
Пол (мужчины / женщины) Sex (men / women)	6 / 5	13 / 23	0,3121 <sup>3</sup>
Глюкоза натощак, ммоль/л Fasting glucose, mmol/L	4,70±0,47	7,47±1,81	0,0001 <sup>1</sup>
Холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/L	4,660±1,654	5,51±0,99	0,1516 <sup>2</sup>
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/L	1,07±0,58	2,07±1,13	0,0006 <sup>1</sup>
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л HDL, mmol/L	1,88±0,58	1,26±0,68	0,0001 <sup>1</sup>
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л LDL, mmol/L	2,72±0,92	3,11±0,76	0,2487 <sup>2</sup>
Аланинаминотрансфераза, ммоль/л Alanine aminotransferase, mmol/L	22,40±17,47	23,16±18,04	0,9321 <sup>1</sup>
Аспаратаминотрансфераза, ммоль/л Aspartate aminotransferase, mmol/L	20,09±8,65	22,36±12,34	0,6699 <sup>1</sup>

Примечание: <sup>1</sup> – анализ проведен через непарный тест Манна–Уитни, <sup>2</sup> – анализ проведен через непарный тест Стьюдента с критерием Уэлча, <sup>3</sup> – анализ проведен через точный тест Фишера.

Note. <sup>1</sup>, analysis was carried out using an unpaired Mann–Whitney test; <sup>2</sup>, analysis was carried out using an unpaired Student's t-test with Welch criteria; <sup>3</sup>, analysis was carried out using Fisher's test.





**Рисунок 1. Экспрессия генов интереса**

**Примечание.** А – уровень экспрессии генов интереса. Статистический анализ проведен с использованием критерия Шапиро–Уилка, непарного теста Манна–Уитни, непарного Т-теста Стьюдента с критерием Уэлча. МС – метаболический синдром. Астерикс \* обозначает  $p < 0,05$ . Б – корреляционный анализ. Коэффициент Спирмена, значимые корреляции обозначены \* ( $p < 0,05$ ).

Figure 1. Expression of genes of interest

Note. A, levels of gene expression. Statistical analysis was carried out using the Shapiro–Wilk test, the Mann–Whitney U test, and the unpaired Student's t-test with Welch's correction. MetS – metabolic syndrome. Asterix \* identify  $p < 0.05$ . B, correlation matrix. Statistical analysis was carried out using Spearman's coefficient, significant correlations are shown \* ( $p < 0.05$ ).

мосвязана с активацией процессов  $\beta$ -окисления жирных кислот, а также митохондриальным биогенезом [14, 15]. Согласно полученным результатам, мы предполагаем, что у больных МС в печени происходит более активное накопление СЖК, тогда как процессы  $\beta$ -окисления жирных кислот, а также активация систем антиоксидантной защиты, сопоставимы с контролем. Отсутствие значимых изменений уровня экспрессии гена *UCP2* у больных МС может быть ассоциировано с отсутствием и/или низкой активацией транскрипционных факторов *PGC-1 $\alpha$* , *PPAR- $\alpha$* , что те-

оретически может приводить к развитию окислительного стресса.

В то же время изменение экспрессии данных генов необходимо оценить на расширенной выборке.

Уровень экспрессии гена *ANT2* может быть положительно взаимосвязан с транскрипционным фактором *PPAR- $\gamma$* , поскольку на данной выборке нам удалось обнаружить только достоверную корреляцию слабой силы. Тем не менее повышенная экспрессия гена *ANT2* в биоптатах печени больных МС может быть связана как с

компенсаторными, протекторными механизмами – активацией «мягкого» МР, так и с патологическими процессами – следствием «жесткого» МР.

Положительная корреляция между уровнем глюкозы в крови и экспрессией гена *ANT2* в печени, возможно, ассоциирована с патологической ролью данного белка в печени у больных МС.

На мышинных моделях значения экспрессии гена *Ant2* в печени отличались, в зависимости от модели эксперимента. Так, нокаутные по *Ant2* мыши были устойчивы к развитию стеатоза печени, ожирению и резистентности к инсулину при диете, богатой жирами в сравнении с диким типом [5]. В другом исследовании на крысиных моделях, а также в условиях *in vitro* на культуре печени (hepalc1c7), было установлено, что *Ant2* обладает гепатопротекторным действием. В связи с этим, поддержание нормального уровня экспрессии этого гена может быть важным фактором повышения устойчивости к старению и окислительному стрессу гепатоцитов [9].

## Заключение

Таким образом, необходимы дальнейшие исследования влияния митохондриальных разобщителей – *ANT2*, *UCP2* на клеточный метаболизм как непосредственно в ткани печени человека, так и на клеточных культурах. В данной статье впервые представлены результаты экспрессии генов митохондриальных разобщителей (*ANT2*, *UCP2*) в печени у пациентов с МС.

### Одобрение этического комитета

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000) и Протоколом к Конвенции о правах человека и биомедицине (1999). Исследование одобрено локальным этическим комитетом Балтийского федерального университета имени Иммануила Канта, протокол БФУ им. И. Канта от 21 июня 2022 г. Все участники предоставили подписанное информированное согласие.

## Список литературы / References

1. Литвинова Л.С., Вульф М.А., Шунькина Д.А., Комар А.А., Тодосенко Н.М., Затолокин П.А., Миронюк Н.И., Газатова Н.Д., Кириенкова Е.В. Патолофизиология обмена веществ: Учебно-методическое пособие. Калининград: БФУ им. И. Канта, 2021. 111 с. [Litvinova L.S. Vulf M.A., Shunkina D.A., Komar A.A., Todosenko N.M., Zatulkin P.A., Mironuk N.I., Gazatova N.D., Kirienkova E.V. Pathophysiology of metabolism: Educational and Methodological Guide]. IKBFU, Kaliningrad, 2021. 111 p.
2. Asrih M., Jornayvaz F. R. Metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease: Is insulin resistance the link? *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2015, Vol. 418, no. 1, pp. 55-65.
3. Azzu V., Jastroch M., Divakaruni A.S., Brand M.D. The regulation and turnover of mitochondrial uncoupling proteins. *BBA Bioenergetics*, 2010, Vol. 6, no. 1797, pp. 785-791.
4. Bertholet A.M., Chouchani E.T., Kazak L., Angelin A., Fedorenko A., Long J.Z., Vidoni S., Garrity R., Cho J., Terada N., Wallace D.C., Spiegelman B.M., Kirichok Y. H<sup>+</sup> transport is an integral function of the mitochondrial ADP/ATP carrier. *Nature*, 2019, Vol. 7766, no. 571, pp. 515-520.
5. Cho J., Zhang Y., Park S.-Y., Joseph A.-M., Han C., Park H.-J., Kalavalapalli S., Chun S.-K., Morgan D., Kim J.S., Someya S., Mathews C.E., Lee Y.J., Wohlgemuth S.E., Sunny N.E., Lee H.-Y., Choi C.S., Shiratsuchi T., Oh S.P., Terada N. Mitochondrial ATP transporter depletion protects mice against liver steatosis and insulin resistance. *Nat. Commun.*, 2017, Vol. 8, 14477. doi: 10.1038/ncomms14477.
6. Emre Y., Nübel T. Uncoupling protein UCP2: When mitochondrial activity meets immunity. *FEBS Lett.*, 2010, Vol. 8, no. 584, pp. 1437-1442.
7. Fedorenko A., Lishko P.V., Kirichok Y. Mechanism of fatty-acid-dependent UCP1 uncoupling in brown fat mitochondria. *Cell*, 2012, Vol. 2, no. 151, pp. 400-413.
8. Jaburek M., Varecha M., Gimeno R.E., Dembski M., Jezek P., Zhang M., Burn P., Tartaglia L.A., Garlid K.D. Transport function and regulation of mitochondrial uncoupling proteins 2 and 3. *JBC*, 1999, Vol. 37, no. 274, pp. 26003-26007.
9. Kim H. S., Jeong H.W., Son T.G., Park H.R., Ji S.T., Pokharel Y.R., Jeon H.M., Kang K.W., Kang H.S., Chang S.C., Kim H.S., Chung H.Y., Lee J.W. The hepatoprotective effects of adenine nucleotide translocator-2 against aging and oxidative stress. *Free Radic. Res.*, 2012, Vol. 1, no. 46, pp. 21-29.
10. Kreiter J., Tyschuk T., Pohl E. E. Uncoupling Protein 3 catalyzes the exchange of C4 metabolites similar to UCP2. *Biomolecules*, 2023, Vol. 1, no. 14, 21. doi: 10.3390/biom14010021
11. Mookerjee S.A., Divakaruni A.S., Jastroch M., Brand M.D. Mitochondrial uncoupling and lifespan. *Mech. Ageing Dev.*, 2010, Vol. 7-8, no. 131, pp. 463-472.

12. Nesci S., Rubattu S. UCP2, a member of the mitochondrial uncoupling proteins: an overview from physiological to pathological roles. *Biomedicines*, 2024, Vol. 6, no. 12, 1307. doi: 10.3390/biomedicines12061307.
13. Voza A., Parisi G., De Leonardis F., Lasorsa F.M., Castegna A., Amorese D., Marmo R., Calcagnile V.M., Palmieri L., Ricquier D., Paradies E., Scarcia P., Palmieri F., Bouillaud F., Fiermonte G. UCP2 transports C4 metabolites out of mitochondria, regulating glucose and glutamine oxidation. *PNAS*, 2014, Vol. 3, no. 111, pp. 960-965.
14. Wang M., Zhao J., Chen J., Long T., Xu M., Luo T., Che Q., He Y., Xu D. The role of sirtuin1 in liver injury: molecular mechanisms and novel therapeutic target. *PeerJ*, 2024, Vol. 12, e17094. doi: 10.7717/peerj.17094.
15. Wang Y.-X. PPARs: diverse regulators in energy metabolism and metabolic diseases. *Cell Res.*, 2010, Vol. 2, no. 20, pp. 124-137.

---

**Авторы:**

**Воронова С.С.** — студентка ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград, Россия

**Бограя М.М.** — младший научный сотрудник Центра иммунологии и клеточных биотехнологий ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград, Россия

**Вульф М.А.** — к.б.н., старший научный сотрудник Центра иммунологии и клеточных биотехнологий ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград, Россия

**Горбачева А.М.** — студентка ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград, Россия

---

**Authors:**

**Voronova S.S.**, Student, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

**Bograya M.M.**, Junior Research Associate, Center of Immunology and Cell Biotechnology, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

**Vulf M.A.**, PhD (Biology), Senior Research Associate, Center of Immunology and Cell Biotechnology, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

**Gorbacheva A.M.**, Student, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

**Газатова Н.Д.** — к.б.н., заведующая лабораторией экспериментальных препаратов крови Центра иммунологии и клеточных биотехнологий ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград, Россия

**Gazatova N.D.**, PhD (Biology), Head, Laboratory of Experimental Blood Preparations, Center of Immunology and Cell Biotechnology, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

**Кузнецов Г.Л.** — к.м.н., заместитель главного врача по хирургии ГБУЗ КО «Центральная городская клиническая больница», г. Калининград, Россия

**Kuznetsov G.L.**, PhD (Medicine), Deputy Chief Physician for Surgery, Kaliningrad Region Central City Clinical Hospital, Kaliningrad, Russian Federation

**Литвинова Л.С.** — д.м.н., доцент, директор Центра иммунологии и клеточных биотехнологий ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград, Россия

**Litvinova L.S.**, PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Head, Center of Immunology and Cell Biotechnology, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

---

Поступила 01.08.2024  
Принята к печати 06.08.2024

Received 01.08.2024  
Accepted 06.08.2024



## **C. DIFFICILE-АССОЦИИРОВАННЫЙ ЭНТЕРОКОЛИТ У РЕБЕНКА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

**Абянова П.И.<sup>1</sup>, Матиевская Н.В.<sup>1</sup>, Ключник Е.В.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> УО «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Республика Беларусь

<sup>2</sup> УЗ «Гродненская областная инфекционная больница», г. Гродно, Республика Беларусь

**Резюме.** Одним из наиболее значимых осложнений антибактериальной терапии (АБТ) является антибиотик-ассоциированная диарея (ААД).

Цель исследования – предоставить клинический случай *C. difficile*-ассоциированного энтероколита у ребенка.

Приведен клинический случай энтероколита, вызванного *C. difficile*, средней степени тяжести у ребенка 4 лет, который заболел на фоне приема 3 курсов антибиотиков (цефотаксима, клапритромицина, амикацина), который проявился болями в животе, ложными позывами к акту дефекации, частым скудным слизистым стулом с примесью крови, лихорадкой. При этом были получены отрицательные результаты бактериологического посева кала на энтеропатогенную флору и исследования кала на кишечные вирусы методом ИФА и ПЦР, сомнительный результат исследования кала на токсины типа А и В *C. difficile*. В общем анализе крови отмечался нейтрофильный лейкоцитоз и сдвиг формулы влево, воспалительными изменениями в копрограмме, по данным УЗИ установлено утолщение стенки толстой кишки до 3-4,5 мм, увеличение мезентериальных л/узлов. На фоне этиотропной терапии ванкомицином и метронидазолом отмечена быстрая положительная динамика состояния ребенка и выздоровление.

Диагноз «*C. difficile*-ассоциированная инфекция» должен устанавливаться на основании комплексного анализа имеющихся клинико-эпидемиологических, анамнестических, лабораторных и инструментальных данных. Отрицательные или сомнительные результаты теста на определение токсинов *C. difficile* А и В в кале не позволяют исключить ассоциированную с *C. difficile*-инфекцию.

**Ключевые слова:** *C. difficile*-ассоциированный энтероколит, ребенок, клинический случай, факторы риска, антибиотики, диагностика

## **C. DIFFICILE-ASSOCIATED ENTEROCOLITIS IN A CHILD: CLINICAL CASE**

**Abianova P.I.<sup>a</sup>, Matiyenskaya N.V.<sup>a</sup>, Klyuchnik E.V.<sup>b</sup>**

<sup>a</sup> Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

<sup>b</sup> Grodno Regional Clinical Hospital for Infectious Diseases, Grodno, Republic of Belarus

**Abstract.** Antibiotic-associated diarrhea (AAD) is one of the most significant complications of antibacterial treatment. The objective of the study was to provide a clinical case of *C. difficile*-associated enterocolitis in a

### **Адрес для переписки:**

Абянова Полина Игоревна  
УО «Гродненский государственный медицинский университет»  
230003, Республика Беларусь, г. Гродно,  
ул. Щорса 38а, кв. 75.  
Тел.: +375 (291) 80-21-25.  
E-mail: polina.abyanova@mail.ru

### **Address for correspondence:**

Palina I. Abianova  
Grodno State Medical University  
38a Shchors St, Apt 75  
Grodna  
230003 Republic of Belarus  
Phone: +375 (291) 80-21-25.  
E-mail: polina.abyanova@mail.ru

### **Образец цитирования:**

П.И. Абянова, Н.В. Матиевская, Е.В. Ключник  
«*C. difficile*-ассоциированный энтероколит у ребенка:  
клинический случай» // Российский иммунологический  
журнал, 2025. Т. 28, № 2. С. 337-340.  
doi: 10.46235/1028-7221-17033-CDA

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

### **For citation:**

P.I. Abianova, N.V. Matiyenskaya, E.V. Klyuchnik  
“*C. difficile*-associated enterocolitis in a child: clinical case”,  
Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii  
Zhurnal, 2025, Vol. 28, no. 2, pp. 337-340.  
doi: 10.46235/1028-7221-17033-CDA

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

DOI: 10.46235/1028-7221-17033-CDA

child. Case description. A clinical case of moderate enterocolitis caused by *C. difficile* is presented in a 4-year-old child who fell ill while taking 3 courses of antibiotics (cefotaxime, claprithromycin, amikacin), which manifested as abdominal pain, false attempts to defecate, frequent scanty mucous stool with blood admixture, fever. At the same time, negative results were obtained from bacteriological stool culture for enteropathogenic microflora and stool testing for intestinal viruses using ELISA and PCR; a questionable result was obtained at stool testing for the type A and B *C. difficile* toxins. A general blood test showed neutrophilic leukocytosis and a left shift in the differential leukocyte counts, inflammatory changes in the coprogram, thickening of the colon wall up to 3-4.5 mm according to ultrasound data, enlarged mesenteric lymph nodes were found. Upon anti-infectious therapy with vancomycin and metronidazole, rapid positive dynamics of the child's condition and recovery were noted. Conclusions. The diagnosis of *C. difficile*-associated infection should be established on the basis of a comprehensive analysis of available clinical, epidemiological, anamnestic, laboratory and instrumental data. Negative or questionable results of the test for *C. difficile* toxins A and B in feces does not exclude an infection associated with *C. difficile*.

**Keywords:** enterocolitis, *C. difficile*-associated, child, clinical case, risk factors, antibiotics, diagnostics

## Введение

В настоящее время в реальной клинической практике одним из наиболее значимых осложнений антибактериальной терапии (АБТ) является антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) [1]. ААД характеризуется наличием жидкого стула не менее 3 раз в сутки на фоне проведения АБТ или в течение 2 месяцев после ее окончания [2]. *C. difficile* является распространенной, но не единственной инфекционной причиной ААД и составляет примерно 20-30% всех случаев. ААД также может быть обусловлена такими патогенами, как *C. perfringens* типа А, *Klebsiella oxytoca*, *Candida albicans* и другие [3].

*C. difficile*-ассоциированный колит приводит к 15 000-30 000 летальных исходов ежегодно в мире. В странах Европы частота инфекции составляет 7,0 на 10 000 койко-дней (в зависимости от страны – от 0,7 до 28,7 на 10 000 койко-дней) [4].

**Цель исследования** – предоставить клинический случай *C. difficile*-ассоциированного энтероколита у ребенка.

## Материалы и методы

Представлен клинический случай энтероколита, вызванного *C. difficile* у ребенка, находившегося на стационарном лечении в областной инфекционной больнице в период с 29.03.2024 по 16.04.2024, который был выписан с выздоровлением.

## Результаты и обсуждение

Мальчик К., 4 года, поступил в инфекционную больницу 29.03.2024 г. в состоянии средней степени тяжести с жалобами на боли в животе, связанные с актом дефекации, частый жидкий стул (10 раз/сут) с примесью слизи и крови, снижение ап-

петита, насморк, кашель. Из анамнеза установлено, что накануне (с 02.03.2024) ребенок болел ОРИ, осложнившейся очаговой нижнедолевой пневмонией справа. В связи с чем с 06.03.2024 по 18.03.2024 находился на госпитализации в детской областной больнице, где получал цефотаксим в течение 8 дней. Во время лечения в детской больнице с 14.03.2024 на фоне проводимой АБТ было отмечено повторное повышение температуры тела до 38,4 °С, рвота и 2-кратный жидкий стул без патологических примесей. Ребенок был выписан домой 18.03.2024 с выздоровлением по основному заболеванию. Дома получал энтерол, смектосорб, энтеросгель, адиарин, энтерожермину с 19.03.2024 по 21.03.2024. Однако 22.03.2024 у ребенка повысилась температура тела до 37,5 °С, появилась боль в правом ухе, сохранялся жидкий стул. Осмотрен ЛОР-врачом, выставлен диагноз «правосторонний средний отит», выполнен парацентез барабанной перепонки, назначен кларитромицин на 10 дней.

С 25.03.2024 по 27.03.2024 жидкого стула не было, но отмечалось вздутие живота. С 28.03.2024 у ребенка появился жидкий стул с примесью слизи до 10-15 раз, боли в животе перед актом дефекации, при этом температура тела не повышалась. На следующий день, 29.03.2024, мать самостоятельно доставила ребенка в инфекционную больницу в связи с сохраняющимся жидким стулом со слизью. Ребенок был госпитализирован в инфекционную больницу с диагнозом «острый гастроэнтероколит средней степени тяжести».

При поступлении в инфекционную больницу в общем анализе крови (ОАК) отмечен лейкоцитоз –  $17,5 \times 10^9/\text{л}$ ; в копрограмме – наличие слизи +++; непереваренной клетчатки ++; лейкоцитов – 12/15 в поле зрения. При поступлении в инфекционную больницу ребенку был назначен амикацин с этиотропной целью в дозе 225 мг

1 раз в сутки, патогенетическая и симптоматическая терапия острого гастроэнтероколита.

Однако на фоне проводимой терапии положительная динамика заболевания у ребенка отсутствовала, так как сохранялся жидкий стул в виде ректального плевка (слизь желто-зеленого цвета) практически без каловых масс до 15 раз в сутки, боли в животе, периодическое повышение температуры тела до фебрильных цифр, сохранялись вялость, слабость, отсутствие аппетита. В ОАК – лейкоцитоз до  $18.1 \times 10^9/\text{л}$ , 10% палочкоядерных нейтрофилов, С-реактивный белок – 7,2 мг/л. Учитывая ухудшение состояния ребенка и отсутствие положительной динамики лабораторных показателей на фоне антимикробной терапии амикацином, получение ребенком трех курсов АБТ в течение месяца до начала заболевания, отрицательные результаты бактериологического посева кала на энтеропатогенную флору и исследования кала на кишечные вирусы методом ИФА и ПЦР, выставлен предположительный диагноз «антибиотик-ассоциированная диарея».

Для подтверждения *C. difficile*-ассоциированной диареи 05.04.2024 выполнено иммуноферментное определение токсинов А и В *C. difficile* (CDAB) в фекалиях на автоматическом анализаторе VIDAS. Результат исследования – сомнительный. Согласно инструкции к набору, получение отрицательного и сомнительного результата недостаточно для исключения ассоциированных с *C. difficile* колита или диареи, так как чувствительность теста составляет 75-95%, специфичность – 83-98% [5]. При УЗИ органов брюшной полости выявлены признаки увеличения размеров печени, утолщения стенки толстой кишки до 3-4,5 мм, увеличения мезентериальных л/узлов от  $6 \times 3$  мм до  $12 \times 6$  мм; наличие выпота в брюшной полости. Перистальтика кишечника прослеживалась.

С учетом имевшихся у ребенка клинико-анамнестических, лабораторных данных, результатов инструментальных методов исследования выставлен клинический диагноз «А04.7 Энтероколит, вызванный *C. difficile*». Сопутствующий: Е 44 Белково-энергетическая недостаточность легкой степени.

К важнейшим факторам риска *C. difficile*-ассоциированной инфекции в данном случае относится АБТ и госпитализация в стационар. Известно, что риск *C. difficile*-ассоциированной диареи повышается в 7-10 раз при получении антибиотиков и в течение месяца после прекращения лечения, а также сохраняется повышенным в 2-3 раза на протяжении первых 3 месяцев после завершения лечения антибиотиками. В данном клиническом случае ребенок получал наиболее

доказанные в плане формирования *C. difficile*-ассоциированной диареи антибиотики – цефалоспорины III поколения (цефотаксим) и макролид (кларитромицин), что способствовало нарушению защитной функции микробиома кишечника.

Важным эпидемиологическим фактором, способствующим повышенному риску контаминации спорами *C. difficile*, стала госпитализация в детский стационар, лечение в амбулаторных условиях после выписки из детской больницы.

В связи с выставленным диагнозом с этиотропной целью был назначен метронидазол по 125 мг 2 раза в сутки после еды и ванкомицин перорально по 10 мг/кг каждые 6 часов. На фоне проводимого лечения у ребенка отмечено быстрое (в течение первых 3 дней лечения) улучшение общего состояния, нормализация температуры тела, уменьшение частоты стула до трех раз в сутки, по консистенции стул стал оформленным, с небольшой примесью слизи. По данным УЗИ толстого кишечника отмечена положительная динамика. В ОАК лейкоциты снизились с 18 до  $9,3 \times 10^9/\text{л}$ , формула крови – в пределах возрастной нормы. Курс этиотропной терапии ААД составил 10 дней. Ребенок был выписан домой с выздоровлением по основному заболеванию.

## Заключение

Приведен клинический случай энтероколита, вызванного *C. difficile* средней степени тяжести у ребенка 4 лет, который был установлен на основании анамнеза, клинико-лабораторных и инструментальных данных, что подтвердилось быстрым положительным ответом на специфическую терапию ванкомицином и метронидазолом.

В представленном клиническом случае имеется четкая связь развития заболевания с факторами риска *C. difficile*-ассоциированной инфекции:

- Факторы хозяина: четырехлетний возраст мальчика, перенесенная накануне пневмония и средний отит, наличие белково-энергетической недостаточности.

- Факторы, нарушающие защитный микробиом кишечника (прием накануне заболевания антибиотиков-цефотаксим, кларитромицин, амикацин), которые могли сыграть роль триггера (пускового звена патогенеза), нарушающего микроэкосистему и аминокислотный состав кишечной среды и создавшего тем самым необходимые условия для возникновения *C. difficile*-ассоциированной инфекции.

- Эпидемиологические факторы – длительное пребывание в медицинских учреждениях

в связи с госпитализацией в детскую больницу по поводу пневмонии, лечение в поликлинике.

Диагноз «*C. difficile*-ассоциированная инфекция» должен устанавливаться на основании комплексного анализа имеющихся клинико-эпиде-

миологических, анамнестических, лабораторных и инструментальных данных. Отрицательные или сомнительные результаты теста на определение токсинов *C. difficile* А и В в кале не позволяют исключить ассоциированную с *C. difficile* инфекцию.

## Список литературы / References

1. Довнар-запольская О.Н., Манкевич Р.Н., Романова О.Н., Матуш Л.И., Преображенская О.А. Clostridium difficile-ассоциированная инфекция у детей. М.: БГМУ, 2020. 35 с. [Dovnar-zatolian O.N., Mankevich R.N., Romanova O.N., Matush L.I., Preobrazhenskaya O.A. Clostridium difficile-associated infection in children]. Minsk: BSMU, 2020. 35 p.
2. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маев И.В., Лапина Т.Л., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С., Тertychny A.S., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Баранская Е.К., Ляшенко О.С., Ивашкин К.В. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению Clostridium difficile-ассоциированной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии колопроктологии, 2016. Т. 26, № 5. С. 56-65. [Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Mayev I.V., Lapina T.L., Poluektova Ye.A., Shifrin O.S., Tertychny A.S., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A., Baranskaya Ye.K., Lyashenko O.S., Ivashkin K.V. Diagnostics and treatment of Clostridium difficile-associated disease: Guidelines of the Russian gastroenterological association. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii gepatologii koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology, 2016, Vol. 26, no. 5, pp. 56-65. (In Russ.)]
3. Ливзан М.А., Федорин М.М. Антибиотик-ассоциированная диарея в практике клинициста: подходы к профилактике и терапии // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение, 2022. Т. 6, № 5. С. 259-265. [Livzan M.A., Fedorin M.M. Antibiotic-associated diarrhea in clinical practice: preventive and therapeutic approaches. Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoe obozrenie = Russian Medical Journal. Medical Review, 2022, Vol. 6, no. 5, pp. 259-265. (In Russ.)]
4. Сказываева Е.В., Скалинская М.И., Бакулин И.Г., Журавлева М.С., Демьянова Е.В., Ситкин С.И. Обновленные клинические рекомендации по инфекции Clostridium difficile Американского общества специалистов по инфекционным болезням (IDSA) и Американского общества специалистов в области эпидемиологии здравоохранения (SHEA): краткий обзор основных положений, критические замечания и возможные перспективы // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2019. Т. 165, № 5. С. 3-14. [Skazyvaeva E.V., Skalinskaya M.I., Bakulin I.G., Zhuravleva M.S., Demyanova E.V., Sitkin S.I. Update of clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): A brief overview of key points, criticisms and future trends. Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology, 2019, Vol. 165, no. 5, pp. 3-14 (In Russ.)]
5. Хайло Н.В., Целуйко О.В., Калмыкова Д.А., Морозова Л.В., Янковская Г.В., Фомин Д.В. Клинический случай тяжелого течения псевдомембранозного колита в практике интерниста // Южно-Российский журнал терапевтической практики, 2023. Т. 4, № 3. С. 101-107. [Khailo N.V., Tseluiko O.V., Kalmykova D.A., Morozova L.V., Yankovskaya G.V., Fomin D.V. Clinical case of severe course of pseudomembranous colitis in the practice of an internist. Rossiyskiy zhurnal terapevticheskoy praktiki = South Russian Journal of Therapeutic Practice, 2023, Vol. 4, no. 3, pp. 101-107. (In Russ.)]

---

### Авторы:

**Абянова П.И.** — преподаватель-стажер кафедры инфекционных болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Республика Беларусь

**Матиевская Н.В.** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Республика Беларусь

**Ключник Е.В.** — врач первой квалификационной категории, заведующая 2-м отделением УЗ «Гродненская областная инфекционная больница», г. Гродно, Республика Беларусь

### Authors:

**Abianova P.I.**, Trainee-Teacher, Department of Infectious Diseases, Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

**Matiyeuskaya N.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Infectious Diseases, Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

**Klyuchnik E.V.**, Doctor, Head, 2<sup>nd</sup> Department, Grodno Regional Clinical Hospital for Infectious Diseases, Grodno, Republic of Belarus

---

Поступила 30.07.2024

Принята к печати 06.08.2024

Received 30.07.2024

Accepted 06.08.2024



Аббасова В.С.....	229	Желтова О.И.....	181	Пестова В.В. ....	241
Абянова П.И.....	337	Жужула А.А.....	247	Петричук С.В. ....	247
Актанова А.А. ....	181	Загрешенко Д.С. ....	241	Полибин Р.В. ....	279
Александров А.В. ....	255, 271	Зборовская И.А. ....	255, 271	Попадьин К.Ю.....	263
Александрова Н.В.....	255, 271	Здор В.В. ....	189	Праскурничий Е.А.....	321
Александров В.А. ....	271	Зурочка А.В.....	321	Пронкина Н.В.....	181
Алехина И.Ю.....	271	Каспаров Э.В.....	307	Пугоева Х.Б. ....	221
Алыменко М.А. ....	279	Климов А.В.....	241	Рахманова М.М.....	241
Ахмеджанова З.И.....	195, 295	Климов В.В.....	241	Раченков К.А.....	241
Ахмеджанов Р.И. ....	295	Ключник Е.В.....	337	Рябова Л.В. ....	321
Балобанова Н.П. ....	279	Козенков И.И.....	263	Савченко А.А.....	307
Баркова И.Ю.....	241	Козлова Я.И. ....	235	Садовский И.С.....	307
Беришвили М.Т.....	177	Козлов В.А.....	181, 229	Сафронова Э.А.....	321
Блинова Е.А.....	201	Коломиец В.М. ....	279	Семикина Е.Л.....	247
Бограя М.М. ....	329	Колчанова Н.Э.....	279	Скачков И.П.....	181
Боева О.С.....	181, 229	Коноплева Т.Н.....	247	Скрибачева Е.О.....	181
Борисевич В.И. ....	229	Коренская Е.Г.....	255	Слѣзкин М.И.....	241
Борисенко С.Л. ....	171	Красильников А.Н.....	271	Сновская М.А.....	247
Борисов А.Г.....	307	Круглеева О.Л.....	177, 181	Собко Е.А. ....	307
Борода А.В. ....	189	Круглова О.С.....	307	Соболев А.В.....	235
Быкова М.В. ....	177	Кузнецов В.Д.....	235	Татауршикова Н.С. ....	221
Валиев Н.Р. ....	279	Кузнецов Г.Л.....	329	Тетерин Ю.В.....	287
Валиев Р.Ш. ....	279	Курбатова О.В. ....	247	Тихонов Я.Н. ....	189
Валикова О.В.....	189	Кухарев Я.В.....	241	Тузанкина И.А.....	207
Васильева Н.В.....	235	Леонова М.И. ....	201	Умарова М.М.....	171
Воронова С.С. ....	329	Липатов В.А.....	279	Урунова Д.М.....	295
Вульф М.А. ....	329	Литвинова Л.С. ....	171, 329	Учеваткина А.Е. ....	235
Габрелян Н.В. ....	171	Лихобабина О.А. ....	299	Филиппова Л.В. ....	235
Газатова Н.Д.....	329	Лобанова В.В.....	263	Фисенко А.П. ....	247
Гончаров А.Г.....	171, 207, 263	Максимова А.В. ....	221	Фомина Е.Г.....	215
Горбачева А.М. ....	329	Малащенко В.В.....	171	Фролова Е.В. ....	235
Горбунова А.Ю.....	207	Мархайчук А.З.....	207	Хазиахматова О.Г.....	171
Григорьева Е.Е.....	215	Матиевская Н.В.....	337	Хайбулин Э.В. ....	263
Гунбин К.В.....	263	Махмутов Р.Ф.....	299	Хардикова С.А.....	241
Демина Д.В.....	201, 229	Меледина И.В.....	181	Чудилова Г.А.....	287
Демко И.В.....	307	Мулдабекова К.А.....	195	Шепель Р.Н.....	279
Джигкаев А.Х.....	263	Мусина М.И. ....	241	Шилова Л.Н. ....	271
Добрынина М.А.....	321	Найдѣнкина С.Н.....	315	Шкатова А.Н. ....	241
Дубовая А.В. ....	299	Непомнящих В.М.....	201	Шуплецова В.В.....	171
Емельянов Н.И. ....	255, 271	Нестерова И.В.....	287	Яковенко И.С.....	241
Ермакова М.К. ....	315	Пархомчук О.Ю.....	215		
Жанабаева Г.У.....	195	Пашкина Е.А.....	177, 229		

АДФ/АТФ транслокатор 2	330	мутации	264
аллерген-специфические Th2A-клетки	202	мышцы	264
аллерген	216	нейтрофильные гранулоциты	288
аллергические заболевания	230	неклассические молекулы главного комплекса	
аллергический ринит	202, 208	гистосовместимости	230
аллергокартирование	222	онкопатология	177
АЛТ	308	остеоартриты	264
анализатор HELIOS	248	остеопороз	272
антибиотики	337	острое воспаление	316
антигенпрезентирующая субпопуляция	288	острое повреждение почек	308
антинуклеарные антитела	248	острый гематогенный остеомиелит	288
антинуклеарный фактор	248, 256	острый коронарный синдром	322
АСТ	308	панель Protia ANA Profile 18	248
атопический дерматит	202, 230, 242	периостин	235
атопия	230	персонифицированная диагностика	208
аутоантитела	256	пирексия	316
аутоиммунные заболевания	248	пищевая аллергия	222
белок СаgА	272	полиморфизм генов	280
биодобавка	295	поллиноз	216
бронхиальная астма	202, 208, 230	постковидный синдром	300, 308, 322
вирусная инфекция	182	проточная флуориметрия	172
витамин D	242	проточная цитофлуориметрия	202
витилиго	196	псориаз	196
ВИЧ	295	разобшающий белок 2	330
воспаление	235, 264	ребенок	337
вторичный иммунодефицит	182	ревматоидный артрит	272
гексапептид	288	регион Приаралье	196
гельминтозы	222	регуляция иммунного ответа	182
гемобластоз	177	респираторная аллергия	222
гиалуроновая кислота	177	сенсibilизация	222
глюкозаминилмурамилдипептид	288	системная красная волчанка	256
дети	248, 288, 300, 316	скорость клубочковой фильтрации	308
диагностика	337	спирулина	295
донорская кровь	172	старение	264
дубль-позитивные Т-лимфоциты	182	стентирование коронарных артерий	322
изоформы	216	таргетная терапия	177
иммунная система	322	температуροфобия	316
иммунный статус	295	тестостерон	190
иммуноглобулин Е	196	типы свечения	256
иммунокомпрометированные пациенты	222	тромбоциты	172
ингаляционные глюкокортикостероиды	235	туберкулез легких	280
инфекция	272, 295	тучные клетки	190
инфламмасома	242	факторы риска	337
качество жизни	300	факторы роста	172
клеточная линия Нер-2	248	хроническая обструктивная болезнь легких	235
клеточные культуры	190	хроническая дерматозы	196
клеточные линии	177	хроническое воспаление	316
клинический случай	337	цитокины	242, 280, 322
«кожное окно»	242	эндометриоз	256
коморбидность	242	эозинофилы	235
креатинин	308	эстрадиол	190
критерии диагностики	300	эффективность лечения	280
культивирование	190	<i>Betula pendula</i>	216
культуральные среды	172	Bet v 1	216
лечение аллергического ринита	208	<i>C. difficile</i> -ассоциированный энтероколит	337
лизат тромбоцитов	172	С-реактивный белок	308
липогенез <i>de novo</i> в печени	330	CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> дубль-позитивные клетки	182
лихорадка	316	CD44	177
макро-микроэлементы	295	COVID-19	300, 316, 322
маркеры	235	<i>Helicobacter pylori</i>	272
метаболический синдром	330	IL-6	190
методы диагностики	256	PR-10	216
минеральная плотность костной ткани	272	Т-лимфоциты	202
митохондриальная дисфункция	330		
митохондриальное разобщение	330		
митохондрии	264		